

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI

“FEDERICO II”



DOTTORATO DI RICERCA

IN

**SCIENZE DELL'ALIMENTAZIONE
E DELLA NUTRIZIONE**

XXVI CICLO

COORDINATORE: Prof. Franco Contaldo

TESI DI DOTTORATO

**OBESITA' E SARCOPENIA. SCREENING ED
INTERVENTO NUTRIZIONALE**

TUTORE

Ch.mo Prof.

Fabrizio Pasanisi

DOTTORANDA

Dott.ssa

Rosa Sammarco

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

SOMMARIO

RIASSUNTO	4
1.INTRODUZIONE.....	8
1.1 Obesità: Eziopatogenesi.....	9
1.2 Sarcopenia.....	11
1.2.1.Tecniche di misurazione della massa muscolare.....	15
1.2.2 Tecniche di misurazione della forza muscolare.....	17
1.2.3 Tecniche di misurazione della performance fisica.....	18
1.2.4 Stadiazione clinica.....	19
1.3 Obesità sarcopenica.....	21
1.4 Sarcopenia e SO: eziopatogenesi.....	24
2.OBIETTIVI DELLA TESI	28
3.PAZIENTI E METODI.....	30
3.1 Antropometria.....	31
3.2 Dispendio energetico a riposo.....	36
3.3 Bioimpedenziometria.....	44
3.4 DEXA.....	50
3.5 Dinamometria della mano.....	51
3.6 Test Short Physical Performance Battery (SPPB).....	52
3.7 Valutazione della qualità di vita (SF-36).....	53
3.8 Esami ematochimici.....	54
3.9 Diario alimentare.....	54
4.0 Indici di riferimento per la sarcopenia.....	56
4.1 Analisi statistica.....	58

4.VALUTAZIONE DELLA SARCOPENIA IN UN GRUPPO DI PAZIENTI OBESI

4.1 Introduzione.....	59
4.2 Pazienti e metodi.....	59
4.3 Risultati.....	61
4.4 Discussione.....	62

5.VALUTAZIONE DELLA SARCOPENIA IN DONNE OBESE DEL SUD ITALIA

5.1 Introduzione.....	69
5.2 Pazienti e metodi.....	70
5.3 Risultati.....	70
5.4 Discussione.....	72

6.EFFICACIA DI UN PROGRAMMA DI RIEDUCAZIONE NUTRIZIONALE E MOTORIA

6.1 Introduzione.....	78
6.2 Pazienti e metodi.....	79
6.3 Risultati.....	84
6.4 Discussione.....	87

7.CONCLUSIONI102

8. BIBLIOGRAFIA106

RIASSUNTO

Le società occidentali sono attualmente caratterizzate da due particolari tendenze epidemiologiche: la crescente incidenza di obesità e il progressivo invecchiamento della popolazione. L'invecchiamento si accompagna ad una graduale perdita di massa e forza muscolare, definita *sarcopenia*, che comporta una progressiva impotenza funzionale e disabilità fisica. Invecchiamento e disabilità fisica, inoltre, sono correlati con l'aumento della massa grassa, in particolare del grasso viscerale, che è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie metaboliche e cardiovascolari. La combinazione tra l'eccesso di grasso corporeo e la ridotta massa e/o forza muscolare è definita *obesità sarcopenica* (SO). Pur essendo osservata principalmente nelle persone anziane, la sarcopenia può essere riscontrata anche in giovani adulti.

La presente tesi si è articolata su tre protocolli sperimentali relativi a differenti gruppi sperimentali, al fine di effettuare sia uno screening della popolazione a rischio di obesità sarcopenica che un intervento nutrizionale mirato.

L'eventuale presenza di sarcopenia è stata valutata in gruppi di individui con diverso indice di massa corporea utilizzando i cut-point

di massa muscolare scheletrica (SM), stimata con bioimpedenziometria, descritti da Janssen in letteratura ($SMP = SM/massa\ corporea\ totale \times 100$; $SMI = SM/h^2$) .

In primo luogo, questi indici descritti in letteratura di SMP ed SMI dallo studio NHANES III sono stati confrontati con quelli derivanti da un gruppo di controllo della popolazione Italiana. Da questo confronto è emersa una differenza minima nei cut point sia di SMP che di SMI, che permette di assimilare il nostro campione di controllo ai campioni di riferimento precedentemente menzionati.

Successivamente questi indici sono stati utilizzati per screenare una popolazione di 131 pazienti adulti obesi (51 M e 80 F), di età compresa tra i 45-67 anni, ed un campione di 1245 donne adulte obese del Sud Italia suddivise in gruppi di età: A) 18-40 anni e B) 41-67 anni. Da questi studi è emerso che l'SMI potrebbe sottostimare la sarcopenia nei soggetti obesi, i quali potrebbero avere una massa muscolare, assoluta e indicizzata per l'altezza al quadrato, nella norma, ma inadeguata alla loro massa corporea totale; l'SMP, che permette di definire la sarcopenia in termini di percentuale di massa muscolare scheletrica, potrebbe essere un indice più adatto a descrivere la sarcopenia nei pazienti obesi, poiché tiene conto della loro massa corporea totale. Inoltre questo screening su popolazione ha

evidenziato come anche nella fascia di età più giovane (18-40 anni) è presente una certa percentuale di sarcopenia sia moderata che severa, ciò probabilmente può essere spiegato con il sedentarismo ma soprattutto con il fenomeno del weight cycling (fenomeno sviluppatosi principalmente negli ultimi anni) in cui le ripetute e rapide perdite di peso comportano prevalentemente perdita della massa muscolare.

Tuttavia la definizione di sarcopenia dovrebbe includere anche un'informazione sulla funzione muscolare oltre che sulla massa muscolare, in termini di forza e/o performance. Pertanto è stato effettuato uno studio d'intervento per valutare l'efficacia di un programma di riabilitazione nutrizionale e funzionale in 18 donne, di età compresa tra i 41 e 74 anni, con obesità sarcopenica. I soggetti sono stati assegnati in modo random a 2 differenti interventi nutrizionali: regime dietetico ipocalorico e regime dietetico ipocalorico-iperproteico (1.2-1.4 g/kg peso corporeo di riferimento/die con aggiunta di 15 g/die di integratore proteico). I risultati dei primi 4 mesi di questo studio mostrano che gli individui che hanno fatto supplementazione proteica hanno un miglioramento della massa muscolare inteso sia in termini di aumento di massa magra (a parità di peso perso rispetto al gruppo che non ha fatto supplementazione proteica) che di miglioramento della forza muscolare.

Attualmente in letteratura sono presenti un numero limitato di lavori sull'obesità sarcopenica ed il suo trattamento in età “non geriatrica”, pertanto il dato originale di questo studio è costituito dal fatto di considerare l'obesità sarcopenica anche in questa fascia di età in cui è importante sviluppare strategie di diagnosi precoce e prevenzione di una delle possibili cause di disabilità fisica associate all'invecchiamento.

Indubbiamente i limiti di questo studio d'intervento sono dovuti principalmente al fatto che la popolazione in esame rappresenta solo un piccolo campione di donne in età medio–avanzata, in un buono stato sia di salute che nutrizionale.

Pertanto sono necessari ulteriori studi in una popolazione più ampia al fine di determinare l'associazione tra l'intake proteico con la dieta e i cambiamenti nella massa magra, che potrebbe avere implicazioni importanti per sviluppare strategie di perdita di peso in questi categorie di soggetti.

1. INTRODUZIONE

Le società occidentali sono attualmente caratterizzate da due particolari tendenze epidemiologiche: la crescente incidenza di obesità e il progressivo invecchiamento della popolazione¹. L'invecchiamento si accompagna ad una graduale perdita di massa e forza muscolare, definita *sarcopenia*, che comporta una progressiva impotenza funzionale e disabilità fisica¹⁻². Invecchiamento e disabilità fisica, inoltre, sono correlati con l'aumento della massa grassa, in particolare del grasso viscerale³, importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie metaboliche e cardiovascolari⁴. Pur essendo osservata principalmente nelle persone anziane, la sarcopenia può essere riscontrata anche in giovani adulti⁵. La combinazione tra l'eccesso di grasso corporeo e ridotta massa e/o forza muscolare è definita *obesità sarcopenica* (SO)⁶.

Un insieme di fattori, quali eccessivo introito calorico, inattività fisica, infiammazione di basso grado, insulino-resistenza e cambiamenti del quadro ormonale, sembra contribuire allo sviluppo di SO.⁷

1.1 OBESITÀ : EZIOPATOGENESI

L'obesità è uno dei maggiori problemi di salute pubblica a livello

mondiale, poiché riguarda sia le popolazioni dei Paesi industrializzati che quelle dei Paesi in via di sviluppo. Si stima che almeno 250 milioni di persone nel mondo siano attualmente affette da obesità ⁸.

Si tratta di una malattia cronica a patogenesi multifattoriale, caratterizzata da eccessivo accumulo di grasso corporeo, con conseguente aumento di peso, risultante dall'interazione tra fattori genetici predisponenti e fattori ambientali favorenti; questi ultimi sono rappresentati principalmente da uno stile di vita sedentario, una dieta ricca di grassi e zuccheri semplici, nel complesso, da uno squilibrio tra introito e dispendio energetico. L'apporto calorico in eccesso viene immagazzinato sottoforma di trigliceridi soprattutto negli adipociti, ma anche in altri tipi di cellule, quali epatociti e miociti. L'aumentato tessuto adiposo, che oggi è considerato un vero e proprio organo endocrino/autocrino, è responsabile di una abnorme secrezione di acidi grassi liberi e peptidi coinvolti in diverse funzioni regolatorie, che contribuiscono allo sviluppo delle tipiche complicanze del sovrappeso, quali:

- malattie cardiovascolari,
- diabete mellito di tipo 2,
- iperlipidemia,
- steatosi epatica e *nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD),

- alcune neoplasie.

La Classificazione OMS⁹ dello stato ponderale nell'adulto si basa sull'indice di massa corporea (IMC), che si ottiene dividendo la misura del peso corporeo (espressa in kg) per il quadrato dell'altezza del paziente (espressa in m). Esso fornisce una stima indiretta dell'adiposità totale e, per la sua semplicità di calcolo, rappresenta la misura maggiormente utilizzata in epidemiologia clinica. Un individuo è definito:

- sottopeso se il suo IMC è minore di $18,5 \text{ kg/m}^2$,
- normopeso se il suo IMC è compreso tra $18,5$ e $24,9 \text{ Kg/m}^2$,
- sovrappeso se il suo IMC è compreso tra 25 e $29,9 \text{ kg/m}^2$,
- obeso se il suo IMC è maggiore di 30 kg/m^2 .

L'OMS, inoltre, distingue:

- obesità di classe I (grado lieve) per un IMC compreso tra 30 e $34,9 \text{ kg/m}^2$,
- obesità di classe II (grado moderato) per un IMC compreso tra 35 e $39,9 \text{ kg/m}^2$,
- obesità di classe III (grado severo) per un IMC maggiore di 40 kg/m^2 .

Il rischio di morte per qualsiasi causa correla positivamente con l'IMC, sia negli uomini che nelle donne¹⁰. L'incidenza di morte improvvisa, principalmente dovuta ad eventi cardiovascolari, è

particolarmente elevata in pazienti affetti da obesità di grado severo¹¹. La gravità delle malattie metaboliche obesità-correlate non dipende tanto dalla massa grassa totale quanto dalla distribuzione del grasso. L'eccesso di adiposità viscerale si accompagna non solo a cambiamenti quantitativi nei lipidi e nelle lipoproteine sieriche, ma anche ad alterazioni qualitative delle lipoproteine¹². Inoltre l'obesità con accumulo di grasso addominale si associa a maggior insulino-resistenza rispetto all'obesità con prevalente accumulo di grasso sottocutaneo e la quantità di grasso viscerale correla positivamente con i valori di pressione arteriosa sistolica. Diversi studi hanno dimostrato che l'adiposità viscerale è correlata, anche in individui moderatamente obesi, con la malattia coronarica, con lo sviluppo di disfunzione cardiaca e con la sindrome da apnea notturna. L'accumulo di grasso viscerale rappresenta, quindi, un fattore di rischio cardiovascolare maggiore.

1.2 SARCOPENIA

Il termine *sarcopenia*, composto dalle due parole greche (“carne“ e “perdita“) fu utilizzato per la prima volta nel 1989 da Rosenberg¹³ per descrivere la perdita di massa muscolare correlata con l'invecchiamento. Da allora, per sarcopenia si intende una sindrome

caratterizzata da progressiva e generalizzata perdita di massa muscolare scheletrica e forza muscolare, che si accompagna a riduzione della qualità di vita ed aumentato rischio di disabilità e morte⁵⁻¹⁴.

Baumgartner et al.¹⁵ nel 1998 proposero una definizione di sarcopenia come rapporto ASM (massa muscolare scheletrica appendicolare) /h² di almeno due deviazioni standard al di sotto del valore medio riscontrato in una popolazione giovane di riferimento; ASM/h² è il rapporto tra massa muscolare scheletrica appendicolare (ASM), misurata mediante DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*), e altezza espressa in metri al quadrato (h²). La prevalenza di sarcopenia stimata da questi Autori in un campione di 426 uomini e 382 donne del *New Mexico Elder Health Survey* era del 13-24% in soggetti di età inferiore a 70 anni e appariva >50% in soggetti di età superiore ad 80 anni.

Nel 2002 Janssen et al.² introdussero l'indice di massa muscolare scheletrica (SMI), calcolato come massa muscolare scheletrica/massa corporea totale × 100. A partire dalla misurazione della composizione corporea mediante BIA (*bioimpedance analysis*), la massa muscolare scheletrica fu ricavata utilizzando l'equazione BIA di Janssen et al.¹⁶ Venne attribuita una sarcopenia di classe I ai soggetti con SMI

compreso tra -1 e -2 deviazioni standard dei valori di giovani adulti (3116 uomini e 3298 donne di età compresa tra i 18 e i 39 anni, scelti nella popolazione dello studio NHANES III ²⁻¹⁷). La sarcopenia di classe II caratterizzava, invece, soggetti con un SMI inferiore a -2 deviazioni standard dei valori di giovani adulti. La prevalenza di sarcopenia di classe I e II stimata da questi Autori in un campione di 4504 soggetti di età superiore a 60 anni era rispettivamente di 59% e 10% nelle donne e 45% e 7% negli uomini.

Schultz et al.¹⁸ proposero l'uso del *fat free mass index* (FFMI) valutato con la BIA, definendo sarcopenici i soggetti con valori di FFMI inferiori al 50° percentile della popolazione anziana in studio.

Nel 2004 Janssen et al.¹⁴ identificarono in 4502 anziani (età ≥ 60 anni), scelti nella popolazione dello studio NHANES III, dei *cut-off point* di indice di massa muscolare scheletrica associati a rischio moderato o elevato di sviluppare disabilità fisica (definita come difficoltà nello svolgere le attività della vita quotidiana e rilevata mediante apposito questionario). Anche in questo caso, la massa muscolare scheletrica (SM) venne calcolata utilizzando l'equazione BIA di Janssen et al. La SM normalizzata per l'altezza al quadrato costituiva l'indice di massa muscolare scheletrica (SMI) = $SM \text{ (kg)} / h^2 \text{ (m)}$. Negli uomini, valori di $SMI \leq 10,75 \text{ kg/m}^2$ risultavano associati

ad un rischio moderato di disabilità, mentre un $SMI \leq 8,50 \text{ kg/m}^2$ era associato a rischio elevato di disabilità. Nelle donne, si aveva rischio moderato di disabilità per $SMI \leq 6,75 \text{ kg/m}^2$ e rischio elevato per $SMI \leq 5,75 \text{ kg/m}^2$. Tali valori di SMI sono stati riproposti dallo EWGSOP⁵ (*European Working Group on Sarcopenia in Older People*) nel 2010 come *cut-off point* sesso-specifici per la diagnosi di sarcopenia rispettivamente moderata e severa.

È importante sottolineare come la frequenza della sarcopenia riportata in vari studi sia diversa a seconda della definizione utilizzata⁵. Infatti, anche se tale condizione è molto diffusa e comporta ingenti costi personali e sociali, mancano attualmente sia una definizione di sarcopenia largamente accettata, e adatta all'uso nella ricerca e nella pratica clinica, sia criteri diagnostici univoci che linee guida per il trattamento⁵. Per rispondere a questa carenza, lo EWGSOP nel 2010 ha sviluppato una definizione clinica e i criteri diagnostici per la sarcopenia correlata all'età.

I criteri diagnostici stabiliti sono:

1. Scarsa massa muscolare
2. Scarsa forza muscolare
3. Scarsa performance fisica

La diagnosi richiede il riscontro del criterio 1 ed almeno uno tra i

criteri 2 e 3⁵. Il razionale per l'uso di due criteri sta nel fatto che la forza muscolare non dipende unicamente dalla massa muscolare e la relazione tra forza e massa non è lineare¹¹. La definizione di sarcopenia, esclusivamente in termini di massa muscolare, è troppo restrittiva e potrebbe essere di limitato valore clinico⁵. Alcuni Autori suggeriscono che il termine “dinapenia” potrebbe essere più adatto a descrivere la perdita di forza e funzione muscolare associata all'età¹⁹. Tuttavia il termine “sarcopenia” è già largamente riconosciuto, quindi sostituirlo potrebbe portare ad ulteriore confusione⁵.

I tre parametri che definiscono la sarcopenia secondo lo EWGSOP possono essere valutati con diverse tecniche di misurazione.

1.2.1. Tecniche di misurazione della massa muscolare

- *Tecniche di body imaging*

TC (tomografia computerizzata) e MRI (*magnetic resonance imaging*) possono distinguere il grasso dagli altri tessuti molli del corpo e rappresentano il *gold standard* per stimare la massa muscolare nella ricerca scientifica. I costi elevati, il limitato accesso alle apparecchiature in alcune sedi (MRI) e i rischi correlati all'esposizione a radiazioni (TC) ne limitano l'uso nella pratica clinica⁵.

La DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*) distingue tessuto adiposo, tessuto minerale osseo e massa magra. È utilizzabile sia nella ricerca che nella pratica clinica ed espone il paziente ad un minor quantitativo di radiazioni²⁰. Tuttavia l'accesso a tale metodica è limitato per individui gravemente obesi; inoltre l'attrezzatura non è portatile, il che ne limita l'uso in studi epidemiologici su larga scala.

- *Bioimpedance analysis (BIA)*

La BIA stima l'entità della massa grassa e della massa magra. Il test di per sé non è costoso, è semplice da utilizzare, è facilmente riproducibile e adatto sia per pazienti ambulatoriali che allettati. Le tecniche di misurazione bioimpedenziometrica sono state studiate per molti anni²¹ e i risultati BIA in condizioni standard correlano con le previsioni della MRI.

- *Total/partial body potassium indicatore di fat free soft tissue*

Dal momento che il muscolo scheletrico contiene > 50% del potassio corporeo totale (TBK = *total body potassium*), il TBK permette la stima della quantità di muscolo scheletrico. Recentemente il potassio corporeo parziale (PBK = *partial body potassium*) del braccio è stato proposto come alternativa più semplice⁵.

- *Misure antropometriche*

Per stimare la massa muscolare in ambito ambulatoriale sono stati utilizzati calcoli basati sulla circonferenza a livello del punto medio del braccio e lo spessore della plica cutanea. Tuttavia, i cambiamenti nei depositi di grasso e la perdita di elasticità cutanea correlati all'invecchiamento contribuiscono a determinare errori di stima nelle persone anziane e gli studi che avvalorano le misure antropometriche nelle persone anziane e obese sono relativamente pochi⁵.

1.2.2 Tecniche di misurazione della forza muscolare

Esistono poche tecniche convalidate per la misurazione della forza muscolare:

- *Handgrip strenght*

Anche se gli arti inferiori sono maggiormente rilevanti rispetto agli arti superiori nella funzione fisica e nella marcia, la forza di presa isometrica della mano è stata ampiamente utilizzata. Misurata in condizioni standard con un modello ben studiato di dinamometro a mano, essa risulta strettamente correlata con la potenza muscolare dell'estremità inferiore e con l'area della sezione del polpaccio⁵.

- *Knee flexion/extension*

Le tecniche di flessione del ginocchio sono adatte a studi di ricerca ma

il loro uso nella pratica clinica è limitato dalla necessità di specifica attrezzatura e addestramento⁵.

- *Peak expiratory flow (PEF)*

In persone senza problemi respiratori, il picco di flusso espiratorio (PEF) è determinato dalla forza dei muscoli respiratori. Tuttavia le ricerche sull'uso del PEF come misura della sarcopenia sono limitate e per ora il PEF non può essere raccomandato come misura isolata della forza muscolare⁵.

1.2.3 Tecniche di misurazione della performance fisica

- *Short Physical Performance Battery (SPPB)*

La scala SPPB è una breve batteria di test nata per valutare la funzionalità degli arti inferiori. Questa batteria è costituita da 3 sezioni diverse. La prima consiste nella valutazione dell'equilibrio in 3 prove:

- a) mantenimento della posizione a piedi uniti per 10'';
- b) posizione di semi-tandem per 10'' (alluce di lato al calcagno);
- c) posizione tandem sempre per 10'' (alluce dietro al tallone).

La seconda delle prove è diretta a valutare la *gait speed* (velocità dell'andatura) su 4 metri lineari e la terza sezione indaga la capacità e

il tempo impiegato ad eseguire per 5 volte consecutive il *sit to stand* da una sedia senza utilizzare gli arti superiori²².

- *Usual gait speed*

La *gait speed* è parte del SPPB ma può anche essere utilizzata come parametro singolo nella pratica clinica e nella ricerca⁵.

- *Timed get-up-and-go test (TGUG)*

Il TGUG valuta l'equilibrio dinamico misurando il tempo necessario per completare una serie di *tasks* (alzarsi da una sedia, camminare per una breve distanza, girarsi, tornare indietro e sedersi di nuovo)²³.

- *Stair climb power test (SCPT)*

Lo SCPT misura il livello di *impairment* della potenza delle gambe e consiste nel salire alcune scale⁵.

1.2.4 Stadiazione clinica

La stadiazione della sarcopenia riflette la severità della condizione. Lo EWGSOP suggerisce una stadiazione concettuale in "presarcopenia", "sarcopenia" e "sarcopenia severa"⁵ (**Tabella 1**).

Lo stadio di "presarcopenia" è caratterizzato da scarsa massa

muscolare senza effetti sulla forza muscolare o la performance fisica. Per identificare questa condizione sono sufficienti tecniche che misurano accuratamente la massa muscolare in riferimento ad una popolazione standard.

Lo stadio di "sarcopenia" è caratterizzato da scarsa massa muscolare in associazione con scarsa forza muscolare o scarsa performance fisica.

Lo stadio di "sarcopenia severa" è caratterizzato da positività di tutti e tre i criteri della definizione: scarsa massa muscolare, scarsa forza muscolare, scarsa performance fisica.

Tabella 1. *Stadiazione clinica della sarcopenia*

Stadio	Massa muscolare	Forza muscolare	Performance fisica
Presarcopenia	↓	-	-
Sarcopenia	↓	↓ oppure ↓	
Sarcopenia severa	↓	↓	↓

1.3 OBESITÀ SARCOPENICA

L'*obesità sarcopenica* (SO) è stata definita da Heber et al.²⁴ come presenza di ridotta massa magra, determinata mediante BIA, in concomitanza con eccesso di massa grassa, espressa sottoforma di percentuale del peso corporeo.

Secondo Baumgartner et al.²⁵ la SO è definita come ASM/h^2 minore di -2 deviazioni standard della media specifica per sesso di una popolazione giovane di riferimento, associata a percentuale di grasso corporeo $> 27\%$ negli uomini e $> 38\%$ nelle donne (corrispondente approssimativamente ad un IMC di 27 kg/m^2). Quando viene usata questa definizione, si osserva che la prevalenza di SO aumenta con l'età, sia negli uomini che nelle donne, portandosi da circa 2% nella fascia d'età compresa tra 60 e 69 anni, a circa 10% al di sopra degli 80 anni.

Una definizione alternativa di SO è stata suggerita da Davison (et al.)²⁶, che ha definito sarcopenici-obesi gli individui che rientravano nei due quintili superiori di grasso corporeo e nei tre quintili inferiori di massa muscolare. In un campione di 1391 uomini e 1526 donne in età maggiore di 70 anni è stato riscontrato che il 9,6% degli uomini e il 7,4% delle donne presentava elevato grasso corporeo associato a scarsa massa muscolare.

In uno studio epidemiologico, Newman et al.²⁷ hanno testato l'accuratezza della definizione di sarcopenia e, quindi, di SO in un ampio campione di soggetti anziani. Sono state utilizzate due differenti misure standardizzate della massa magra appendicolare (aLM = appendicular lean mass) per definire la sarcopenia. La prima è il rapporto tra aLM ed altezza al quadrato (aLM/h^2), come proposto da Baumgartner et al.¹¹, ma utilizzando come valori di riferimento il 20% specifico per sesso della distribuzione dell'indice (aLM/h^2). La seconda consiste nella aLM relativa all'altezza e alla massa grassa totale calcolata dai residui della regressione lineare usata per rappresentare la relazione tra aLM, altezza e massa grassa (un residuo positivo indica un individuo relativamente muscoloso, mentre valori negativi sono indicativi di individui relativamente sarcopenici). È stato utilizzato il 20° percentile della distribuzione dei residui come *cut-off* per la sarcopenia. È interessante notare come Newman et al. abbiano evidenziato che la prevalenza di sarcopenia tra i soggetti anziani sovrappeso ed obesi differisce significativamente a seconda del metodo utilizzato: l'8,9% degli uomini sovrappeso e il 7,1% delle donne sovrappeso risultavano sarcopenici utilizzando il rapporto aLM/h^2 , mentre il 15,4% degli uomini sovrappeso e il 21,7% delle donne sovrappeso risultavano sarcopenici utilizzando il metodo dei

residui. Nessun soggetto con $IMC > 30\text{kg/m}^2$ era classificabile come sarcopenico utilizzando il rapporto aLM/h^2 , mentre l'11,5% degli uomini e il 14,4% delle donne obese risultavano sarcopenici con il metodo dei residui.

Queste osservazioni mostrano che, poiché gli individui obesi hanno un maggior quantitativo sia di massa grassa che di massa magra, essi potrebbero presentare una "normale" quantità assoluta di massa muscolare e potrebbero non apparire sarcopenici, anche se la loro massa muscolare è inadeguata per la loro taglia. Quindi, un maggiore IMC potrebbe mascherare la presenza di sarcopenia e la definizione proposta da Baumgartner et al.¹¹ potrebbe sottostimare la sarcopenia nei soggetti sovrappeso ed obesi, portando ad una sottostima della SO. Le definizioni di SO finora elaborate non tengono conto della qualità del muscolo e dell'infiltrazione del muscolo da parte del tessuto adiposo (**Figura 1**). Sia l'invecchiamento che l'obesità sono associati ad un progressivo deterioramento della qualità del muscolo. Uno studio di Villareal et al.²⁸ dimostra che gli anziani obesi, sebbene abbiano una maggiore quantità di massa magra, presentano muscoli con minore funzione (espressa, quest'ultima, come rapporto tra massa e forza o tra massa e funzione muscolare). In altre parole gli anziani obesi potrebbero essere sarcopenici a prescindere dal valore assoluto

della loro massa magra.

1.4 SARCOPENIA E SO : EZIOPATOGENESI

In alcuni individui può essere individuata una singola e chiara causa di sarcopenia. In altri casi, non può essere isolata una causa evidente. Dal punto di vista eziologico, lo EWGSOP distingue due categorie di sarcopenia: primaria e secondaria⁵ (**Tabella 2**).

La sarcopenia può essere considerata “primaria” o età-correlata, quando non sono evidenti altre cause di sarcopenia oltre l’invecchiamento. Essa viene invece definita “secondaria” quando può essere ricondotta ad una o più cause specifiche.

In molte persone anziane l'eziologia della sarcopenia è multifattoriale e risulta difficile definire tale condizione “primaria” o “secondaria”. In questi casi, infatti, la sarcopenia si presenta come una sindrome geriatrica eterogenea⁵.

Tabella 2. *Classificazione eziologica della sarcopenia.*

Sarcopenia primaria	Età-correlata: non sono evidenti altre cause di sarcopenia, oltre l'invecchiamento.
Sarcopenia secondaria	Attività-correlata: può risultare da allettamento, stile di vita sedentario, decondizionamento fisico.
	Malattia-correlata: associata ad insufficienza d'organo avanzata (cuore, polmoni, fegato, reni, cervello), malattie infiammatorie, malattie endocrine o neoplasie maligne.
	Nutrizione-correlata: dipende da un introito calorico e/o proteico inadeguato, come nel malassorbimento, nei disordini gastrointestinali o nell'uso di farmaci che causano anoressia.

I cambiamenti della composizione corporea correlati all'invecchiamento giocano un ruolo essenziale nell'instaurarsi della sarcopenia⁷ (**Figura 2**). La massa grassa aumenta con l'età²⁹, mentre la massa e la forza muscolare decrescono progressivamente³⁰. In particolare, il grasso viscerale e quello

intramuscolare tendono ad aumentare, mentre il grasso sottocutaneo diminuisce³¹. L'infiltrazione di grasso nel muscolo è associata a riduzione della forza muscolare³².

L'incremento di peso corporeo e della massa grassa sono probabilmente dovuti ad un progressivo declino della spesa energetica totale, derivante dalla scarsa attività fisica e dal ridotto metabolismo basale, in presenza di un introito calorico eccedente i bisogni sia basali sia correlati all'attività fisica³³.

L'inattività fisica, i cambiamenti ormonali, lo stato proinfiammatorio, la malnutrizione, la perdita di motoneuroni alfa nel sistema nervoso centrale e l'alterata espressione genica accelerano la perdita di massa muscolare e di forza specifica per unità di massa muscolare³⁴. Obesità e scarsa massa muscolare possono coesistere nello stesso individuo.

Lo stile di vita sedentario è un importante fattore di rischio per l'aumento di peso³⁵. Gli obesi tendono ad essere fisicamente meno attivi e questo potrebbe contribuire a ridurre la massa e la forza muscolare³⁶. L'atrofia muscolare porta alla riduzione del metabolismo basale e potrebbe aggravare lo stato sedentario, il che causa un aumento di peso. Due studi recenti³⁷⁻³⁸ hanno dimostrato che un intervento terapeutico che combini dieta ed esercizio fisico

negli obesi anziani aumenta la forza muscolare e la qualità del muscolo, oltre a diminuire la massa grassa, confermando l'ipotesi della stretta connessione tra adiposità e funzione muscolare danneggiata.

Il tessuto adiposo, come precedentemente evidenziato, è un organo metabolicamente attivo che secerne ormoni e peptidi. Sia gli adipociti sia i macrofagi residenti nel tessuto adiposo producono citochine proinfiammatorie e adipochine che stimolano la risposta infiammatoria³⁹, la quale potrebbe contribuire al declino della massa e della forza muscolare⁴⁰. Quindi uno stato pro-infiammatorio potrebbe essere uno dei fattori-chiave nell'instaurarsi del circolo vizioso tra obesità e scarsa massa/forza muscolare.

L'aumentata adiposità è spesso associata ad alti livelli di acidi grassi liberi circolanti⁴¹, che inibiscono la produzione di ormone della crescita (GH) e riducono i livelli di *insulin-like growth factor* 1 (IGF-1) plasmatico⁴². I sarcopenici obesi presentano, infatti, diminuita secrezione di GH rispetto agli obesi⁴³. Similmente, individui obesi tendono ad avere più bassi livelli di testosterone⁴⁴. Bassi livelli di questi ormoni anabolici risultano associati a scarsa forza muscolare e potrebbero quindi contribuire all'indebolimento muscolare negli individui obesi⁴⁵⁻⁴⁶.

2.OBIETTIVI DELLA TESI

La presente tesi si è articolata su protocolli sperimentali relativi a differenti gruppi sperimentali, al fine di effettuare in prima istanza uno screening della popolazione a rischio di obesità sarcopenica. Infine, una volta identificato il campione a rischio, è stato effettuato uno studio d'intervento al fine di valutare eventuali benefici di un programma di riabilitazione nutrizionale e funzionale.

Pertanto gli obiettivi della tesi sono i seguenti:

I obiettivo:

Valutare la prevalenza di sarcopenia in un gruppo di adulti obesi, utilizzando i cut-point di SMP ed SMI dello studio NHANES III e quelli derivanti dal gruppo di controllo della popolazione Italiana.

II obiettivo:

Valutare la prevalenza della sarcopenia in un gruppo di donne adulte obese del Sud Italia suddivise per età: gruppo A (18-40 anni) e gruppo B (41-67anni) al fine di verificare differenze dovute all'età e per sviluppare strategie di diagnosi precoce e prevenzione di una delle possibili cause di disabilità fisica negli obesi.

III obiettivo:

Valutare l'efficacia di un programma di riabilitazione nutrizionale e funzionale in individui con obesità sarcopenica. Il programma prevede la correzione dello stile di vita ed una diversa modulazione dell'apporto di proteine e singoli nutrienti al fine di analizzare la relazione tra cambiamenti degli aspetti nutrizionali, composizione corporea e performance fisica.

3. PAZIENTI E METODI

Il protocollo sperimentale descritto nel progetto di Tesi è stato svolto presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia dell'Università Federico II di Napoli.

Tutti i soggetti arruolati hanno firmato il consenso informato per la partecipazione allo studio. Tutte le misurazioni strumentali sono state effettuate in un'unica sessione nella prima parte della mattinata su soggetti a digiuno da 10-12 ore.

Per ogni paziente è stata raccolta l'anamnesi completa, con particolare attenzione per l'anamnesi ponderale, esaminando la storia di eventuali pregresse terapie per l'obesità, con le relative informazioni sulla perdita di peso e sul *weight-cycling*.

È stato misurato il metabolismo basale con calorimetria indiretta e la composizione corporea è stata valutata con la DEXA (inizio e fine studio) e con analisi bioimpedenziometrica (BIA).

L'eventuale presenza di sarcopenia è stata valutata utilizzando diversi *cut-off point* per gli indici di massa muscolare scheletrica presenti in letteratura.

I risultati sono stati espressi come medie \pm DS ed analizzati mediante il software SPSS (vers. 18).

3.1 ANTROPOMETRIA

Le valutazioni antropometriche dello stato di nutrizione comprendevano peso, altezza, lunghezze corporee, circonferenze.

Peso corporeo

Il peso è stato misurato con approssimazione a 0,1 kg con l'uso di una bilancia meccanica (SECA); l'individuo si sistemava sulla pedana della bilancia senza scarpe, con i piedi al centro della piattaforma di misurazione e il peso uniformemente distribuito su di essi.

Altezza

L'altezza è stata determinata con uno stadiometro; il soggetto scalzo si sistemava in modo che i piedi formassero un angolo di 60°, il capo posto nel piano orizzontale di Francoforte (linea ideale tracciata tra il margine posteriore dell'orbita sinistra e il trago omolaterale), le braccia erano pendenti liberamente ai lati del corpo con il palmo delle mani rivolto verso le cosce, mentre scapole e natiche erano a contatto con la barra di misurazione. Dopo che il soggetto aveva effettuato un'inspirazione profonda, l'operatore portava la barra verticale dello stadiometro a contatto con il punto più alto del capo imprimendo una pressione sufficiente a

comprimere i capelli ed ha effettuato la lettura. La misura era ripetuta per due volte e la media era approssimata a 0,1 cm.

Indice di massa corporea

Come indice staturo-ponderale è stato calcolato l'indice di massa corporea (IMC in kg/m^2) dal rapporto fra peso corporeo e quadrato dell'altezza. Sovrappeso e obesità sono stati definiti sulla base dell'IMC secondo i riferimenti dati dall'OMS⁹ per l'età adulta.

Circonferenze

Le circonferenze sono state determinate con un metro flessibile ed anelastico, ad eccezione della circonferenza vita che è stata misurata mediante un metro anelastico a nastro metallico. L'estremità del metro corrispondente allo zero era tenuta nella mano sinistra e posta sopra alla parte restante del metro tenuto nella mano destra. Il metro era in contatto con la cute senza produrre deformazioni dei tessuti. Per ogni circonferenza sono state effettuate 3 misurazioni, la cui media era approssimata al più vicino 0,1 cm.

Circonferenza del polso

La circonferenza del polso viene utilizzata principalmente come indicatore della taglia corporea, poiché questa regione è

relativamente priva di tessuto adiposo e muscolare. Il soggetto era in posizione eretta, con il braccio flessso e il palmo della mano rivolto anteriormente. Il metro veniva fatto scorrere appena al di sotto dei processi stiloideo e radiale dell'ulna, localizzati palpatariamente.

Circonferenza del braccio

La circonferenza del braccio costituisce un utile indice delle riserve energetiche dell'organismo e della sua massa proteica. Per consentire l'identificazione del punto medio del braccio, il soggetto fletteva il braccio a 90° con il palmo della mano rivolto verso l'alto. L'operatore si poneva dietro al soggetto per localizzare l'estremità laterale dell'acromion tastando lateralmente lungo la superficie superiore del processo spinoso della scapola. Il punto medio del braccio era identificato come equidistante fra la superficie superiore del processo spinoso della scapola e la parte più distale del processo olecranico dell'ulna. Con il soggetto a spalle scoperte in posizione eretta, il braccio rilassato, il gomito esteso e appena sollevato dal tronco ed il palmo della mano rivolto alla coscia, il metro veniva sistemato perpendicolarmente all'asse longitudinale del braccio in corrispondenza del suo punto medio.

Circonferenza dell'avambraccio

La circonferenza dell'avambraccio è utile per una miglior definizione delle dimensioni dell'arto superiore. Il soggetto era a spalle scoperte in posizione eretta, con il braccio rilassato e leggermente distante dal tronco, ed il palmo della mano rivolto anteriormente. Il metro era fatto scorrere sulla parte prossimale dell'avambraccio fino ad identificarne la circonferenza massima.

Circonferenza della vita

La circonferenza della vita è generalmente considerata un indice della massa adiposa addominale e viscerale, eventualmente in rapporto con la circonferenza dei fianchi. La misurazione è quindi stata effettuata alla fine di una normale espirazione. Il soggetto era in posizione eretta, con i piedi uniti, l'addome rilassato e scoperto e le braccia pendenti ai lati del corpo. La misurazione è stata effettuata considerando come punto di riferimento il punto medio tra margine costale inferiore e cresta iliaca.

Circonferenza dell'addome

La circonferenza ombelicale è la circonferenza addominale massima ed è indicatore del tessuto adiposo sottocutaneo e profondo. Il soggetto era in posizione eretta, con i piedi uniti, l'addome rilassato e scoperto e le braccia pendenti ai lati del corpo.

La misurazione era effettuata in corrispondenza della maggiore estensione anteriore dell'addome; tale misura può coincidere con la misura a livello dell'ombelico. La misurazione era effettuata alla fine di una normale espirazione.

Diametro sagittale

Il diametro sagittale a livello del tronco può essere definito come il massimo diametro dell'addome sul piano sagittale. La determinazione viene effettuata con uno stadiometro con il soggetto in posizione supina; i punti di riferimento per la determinazione sono diversi:

- a livello del processo xifoideo dello sterno
- a livello della quarta vertebra lombare
- a livello delle creste iliache

Quello che sembra essere più preciso è a quarta vertebra lombare.

Alcuni studi⁴⁷ hanno dimostrato che il diametro sagittale a livello del tronco correla meglio della circonferenza vita con il volume del tessuto adiposo viscerale misurato mediante la tomografia assiale computerizzata.

Lunghezze segmentali degli arti superiori

Le lunghezze segmentali degli arti forniscono informazioni sul contributo dei vari segmenti corporei alla definizione della taglia

corporea totale e per la comprensione dei meccanismi di crescita. In tale lavoro sperimentale, diversamente da quanto indicato da Lohman et al. (1988), le lunghezze segmentali degli arti superiori sono state misurate come distanze tra i punti di riferimento individuati dalla posizione degli elettrodi per l'analisi bioimpedenziometrica.

Lunghezza totale dell'arto superiore

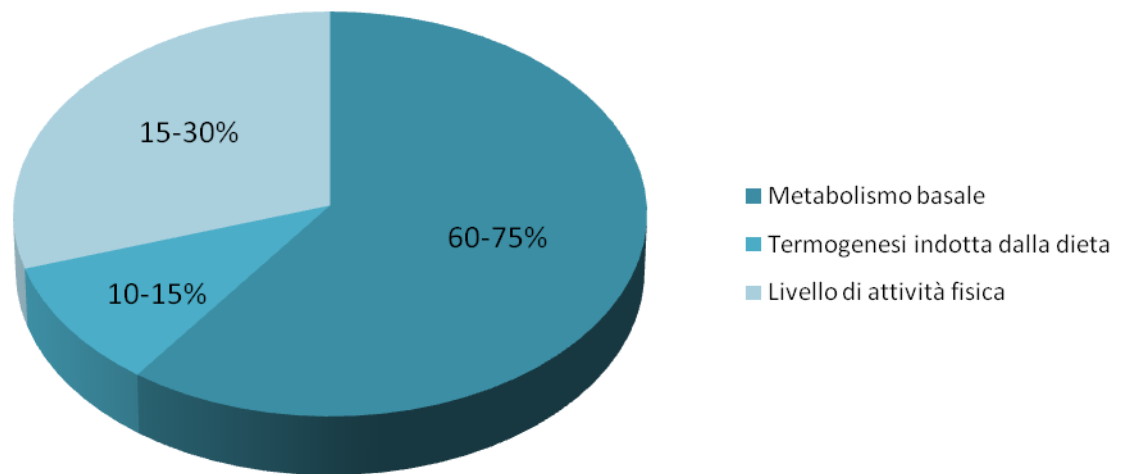
Il soggetto era in posizione supina, con le braccia rilassate ai lati del corpo e il palmo delle mani rivolto posteriormente. La lunghezza dell'arto superiore era misurata fra l'acromion e la linea compresa fra i processi stiloidei del radio e dell'ulna sul dorso della mano.

Lunghezza gomito-polso

Il soggetto era in posizione eretta e fletteva il braccio a 90° con il palmo della mano rivolto verso l'alto. L'operatore si poneva dietro al soggetto e localizzava l'estremità posteriore dell'olecrano. La lunghezza era misurata fra il processo olecranico e la parte più anteriore del processo stiloideo del radio.

3.2 DISPENDIO ENERGETICO

Il dispendio energetico totale è la risultante di differenti componenti:



Metabolismo basale

Il metabolismo basale (MB) rappresenta la componente principale del dispendio energetico ed è definito come la quantità di energia utilizzata da un individuo sveglio, in uno stato termico neutrale, a digiuno da 12-14 ore, in condizioni di totale rilassamento psicologico e fisico. In tali condizioni il MB rappresenta l'energia utilizzata dall'organismo per compiere i lavori necessari al mantenimento dei tessuti, lavori svolti appunto dagli organi interni (fegato, cervello, cuore, reni) che contribuiscono per circa il 60-75% alla spesa energetica giornaliera totale pur rappresentando solo il 6% del peso corporeo. Il metabolismo basale varia a seconda dell'età, sesso, massa muscolare, attività fisica, temperatura

corporea, stati fisiologici, alimentazione e utilizzo di farmaci. I metodi per misurarlo sono:

- Metodi calorimetrici (calorimetria diretta e indiretta)
- Metodi non calorimetrici (acqua doppiamente marcata e formule predittive).

Termogenesi Indotta Dalla Dieta

Per termogenesi indotta dalla dieta si intende l'incremento del dispendio energetico in risposta all'assunzione di alimenti e rappresenta circa il 10-15% del dispendio energetico totale. Possiamo distinguere due componenti: la termogenesi obbligatoria e la termogenesi facoltativa.

Una parte dell'energia spesa è destinata ai processi fisiologici e metabolici legati alla digestione, assorbimento ed elaborazione dei nutrienti introdotti con la dieta (termogenesi obbligatoria).

Un'altra parte dell'energia viene spesa in conseguenza dell'attivazione nervosa simpatica indotta, per esempio, da sostanze nervine (termogenesi facoltativa).

L'effetto termogenico del cibo varia in funzione dei nutrienti che lo costituiscono:

Protidi: hanno in assoluto il più alto valore termogenico; l'energia spesa per i vari processi sopradescritti ammonta infatti al 30% dell'apporto calorico fornito dalle proteine assunte con gli alimenti.

Glucidi: potere termogenico basso (7% dell'energia fornita).

Lipidi: potere termogenico bassissimo (3% dell'energia fornita).

L'effetto termogenico delle proteine è più alto di quello degli altri nutrienti, poiché la deaminazione degli amminoacidi e la successiva produzione di urea, costa molta energia all'organismo.

Anche le sostanze nervine, come la caffeina e le molecole ad essa affini (contenute nel the, caffè, cacao ecc.), hanno un discreto potere termogeno.

Costo energetico dell'attività fisica (LAF)

L'attività fisica è la componente più variabile della spesa energetica giornaliera e può portare ad un significativo aumento della spesa energetica in soggetti molto attivi poiché strettamente dipendente dal tipo, frequenza ed intensità delle attività condotte dall'individuo. La spesa energetica dell'attività fisica è quella necessaria per la contrazione muscolare volontaria.

Il LAF può variare da poco più del 15% del dispendio energetico totale nei soggetti sedentari fino a valori 3-4 volte il MB nei soggetti che svolgono attività pesanti o in alcuni atleti.

La sedentarietà è una delle principali cause del sovrappeso e dell'obesità; pertanto risulta essere determinante, nel trattamento dell'obesità, lo svolgimento di un'adeguata attività fisica. Infatti essa contribuisce alla perdita di peso, al mantenimento nel tempo del peso perso ed alla diminuzione del grasso addominale.

Si dovrebbe incoraggiare il paziente obeso a svolgere attività fisica aerobica dai 30-45 minuti per almeno tre volte la settimana. Naturalmente l'esercizio fisico aerobico associato ad un regime alimentare ipocalorico favorisce la lipolisi e fa in modo che la perdita di peso sia costante. Infatti l'attività fisica comporta un aumento della massa magra a discapito della massa grassa e di conseguenza un aumento del metabolismo basale.

Misurazione del dispendio energetico

Il calore che si sviluppa durante i processi ossidativi nell'organismo viene misurato con la calorimetria che si avvale di due metodiche:

- calorimetria diretta
- calorimetria indiretta

La **calorimetria diretta** permette di valutare la spesa energetica a partire dalla misurazione della dispersione di calore di un soggetto posto all'interno di una stanza adeguatamente attrezzata (camera

calorimetrica). I vantaggi sono la precisione e l'accuratezza della misura. Mentre gli svantaggi sono l'alto costo e la mancanza di informazioni riguardo ai singoli substrati energetici utilizzati dal soggetto.

La **calorimetria indiretta** misura il dispendio energetico a riposo ovvero la quantità di calorie necessaria per lo svolgimento delle funzioni vitali valutando in un determinato periodo di tempo la variazione di concentrazione dell'ossigeno (VO_2) e dell'anidride carbonica (VCO_2) nei gas respiratori e l'escrezione urinaria di azoto (N).

Alla base di tale metodica ci sono alcune assunzioni necessarie per una corretta applicazione ed interpretazione della calorimetria indiretta: in particolare, si assume che tutto l'ossigeno (VO_2) sia completamente e rapidamente utilizzato nei processi ossidativi; che tutta l'anidride carbonica espirata (VCO_2) derivi dalla completa combustione dei substrati ed infine che tutto l'azoto derivato dall'ossidazione delle proteine venga misurato con precisione ed accuratezza dalla misura dell'urea urinaria, poiché quest'ultima costituisce circa l'80% dell'azoto urinario.

La calorimetria indiretta, quindi, si basa sul principio che il calore liberato dai processi ossidativi può essere misurato dal VO_2 e dal

VCO₂, conoscendo i rispettivi equivalenti calorici dei differenti substrati energetici, glucosio, lipidi, proteine.

Il quoziente respiratorio QR è il rapporto tra VO₂ e VCO₂ e fornisce indicazioni circa la miscela metabolica utilizzata dal soggetto: nelle normali condizioni di riposo il QR è in media 0,82; dopo 12-18 ore di digiuno l'energia è derivata principalmente dai grassi per cui il QR tende a ridursi verso 0,7, mentre dopo un pasto si avvicina ad 1⁴⁸⁻⁴⁹.

La strumentazione del calorimetro comprende un'unità centrale contenente il misuratore di gas per la ventilazione polmonare, analizzatori per l'O₂ e la CO₂, un barometro ed un termometro per misurare le variabili ambientali al fine di correggere il volume di aria espirata a condizioni standard di temperatura, pressione e di umidità, la pompa di aspirazione dell'aria, il flussimetro ed un monitor su cui compaiono tutte le misurazioni dei parametri metabolici determinati.

A questa unità centrale sono collegati un computer mediante un tubo corrugato di 3 cm di diametro e di un metro circa di lunghezza, un casco trasparente di forma ellissoidale del volume di circa 30 litri (canopy). L'aria esterna giunge nel canopy per mezzo di una pompa dell'aria che ne regola anche il flusso all'interno del casco.

La composizione dell'aria inspirata è misurata per determinarne le concentrazioni di O₂ e CO₂, del QR e del metabolismo basale.

Il metabolismo basale è stato determinato mediante calorimetria indiretta (Vmax 29n, Sensor-Medics).

Gli individui studiati erano a digiuno da almeno 10-12 ore, dopo una notte di riposo, nessun esercizio fisico o uso di eccitanti o alcoolici nelle ventiquattro ore precedenti la misura; inoltre nelle donne fertili la misurazione è stata effettuata tra il 5-15 giorno del ciclo mestruale.

Il metabolismo basale dei soggetti è stato misurato per 30 minuti. Prima di ogni misura gli analizzatori del gas sono stati calibrati utilizzando la miscela di gas di riferimento (95% O₂ e CO₂ 5.00%). Il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica, standardizzati per temperatura, pressione barometrica e umidità sono stati registrati a intervalli di 1 minuto.

Le equazioni finali di calcolo della VO₂ e VCO₂ sono:

$$VO_2 \text{ (L/min)} = V_e/100[(100 - FEO_2 - FECO_2) 0,265 - FEO_2]$$

$$VCO_2 \text{ (L/min)} = V_e/100 (FECO_2 - 0,03)$$

Dove: V_e = ventilazione polmonare; FEO₂ = % O₂ in aria espirata; FECO₂ = % CO₂ in aria espirata.

Per convertire VO₂ e VCO₂ in energia consumata sono state proposte varie equazioni ampiamente descritte in letteratura. In questo caso il

metabolismo basale è stato derivato dal consumo d'ossigeno misurato secondo la formula di De Weir⁵⁰, ottenendo quindi una media rispetto al periodo intero di misura. Inoltre, i risultati dei primi 5 – 10 minuti, che corrispondono alla registrazione dell'ambiente procedurale, sono stati esclusi dall'analisi.

3.3 BIOIMPEDENZIOMETRIA

La Bioimpedenziometria (BIA = Bioelectrical Impedance Analysis) è una metodica molto diffusa per valutare la composizione corporea. La BIA viene considerata semplice da effettuare, relativamente poco costosa e non invasiva. Tali caratteristiche hanno fatto sì che tale metodo abbia avuto una rapida diffusione sia nel campo clinico, sportivo che in studi epidemiologici.

Thomasset (1962), Hoffer (1969), Nyober (1970) e più recentemente Lukaski sono stati i primi studiosi ad applicare l'analisi bioimpedenziometrica come metodo per la valutazione della composizione corporea. Essi compresero che era possibile avere informazioni sulla composizione corporea mediante misure elettriche. L'impedenza bioelettrica (Z) è una delle misure elettriche che è capace di dare informazioni sul comportamento elettrico dei tessuti;

essa può essere definita come “l’opposizione che un conduttore biologico offre al passaggio di corrente elettrica alternata”.

Per semplicità, i ricercatori hanno deciso di studiare il corpo umano dividendolo in due compartimenti (metodo bicompartimentale): massa alipidica (FFM= Fat Free Mass) e massa grassa (FM= Fat Mass).

I due compartimenti sono sostanzialmente diversi: la FFM, in condizioni fisiologiche normali, è costituita nell’adulto dal 73% di acqua, mentre la FM viene considerata completamente anidra anche se in realtà può avere anche un 5% di acqua. Da un punto di vista elettrico i due compartimenti si comportano in modo nettamente diverso, in quanto la FFM, ricca in acqua ed elettroliti, è un buon conduttore elettrico, mentre la FM sostanzialmente anidra non è capace di condurre elettricità.

Per tale motivo la BIA viene considerata capace di stimare l’acqua corporea totale (TBW= Total Body Weight) dell’organismo. La TBW è data dalla somma dell’acqua intracellulare (ICW= IntraCellular Water) e dell’acqua extracellulare (ECW = ExtraCellular Water): in condizioni fisiologiche normali rappresentano rispettivamente circa il 60% e 40% dell’acqua corporea totale nell’adulto.

Gli strumenti impiegati per misurare la bioimpedenza o impedenza elettrica sono chiamati bioimpedenziometri. Ne esistono diversi

modelli e misurano direttamente l'impedenza oppure le sue componenti: la resistenza e la reattanza entrambe espresse in ohm. Sono apparecchi con un buon coefficiente di riproducibilità, inferiore all'1%.

Essendo una metodica indiretta ha bisogno di equazioni specifiche per trasformare il dato elettrico in massa corporea. Esistono un numero molto elevato di formule per predire la composizione corporea nell'individuo. Attualmente non esiste un'equazione valida per tutti, esse tendono ad essere specifiche per etnia, sesso, età e patologia. Il parametro elettrico che viene utilizzato è l'impedenza o la resistenza elettrica misurata a 50 kHz corretta per l'altezza, tale parametro viene definito come Indice Bioimpedenziometrico (BI biompedance Index = $\text{Altezza}^2 / \text{resistenza} - 50 \text{ kHz} - \text{cm}^2/\text{ohm}$).

Le equazioni esprimono la composizione corporea a secondo della metodica di riferimento da cui è stata tratta la stessa; se è stata utilizzata la dilutometria si ottiene l'acqua corporea totale che successivamente viene trasformata in FFM supponendo che l'idratazione fisiologica nell'adulto sano sia del 73%, se invece è stata utilizzata la DEXA o altre metodiche la formula stima direttamente la massa magra. In tutti i casi la FM si ottiene dalla differenza dal peso corporeo e massa magra²¹⁻⁵¹⁻⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴.

L'analisi Bioimpedenziometrica permette di avere anche informazioni sulla qualità della massa magra.

In particolare è capace di definire la ripartizione dell'acqua corporea tra spazi intra ed extracellulari. E' noto che un aumento dell'acqua extracellulare è sintomo di malnutrizione sia in eccesso (obesità grave) che per difetto (anoressia, cachessia etc..). Per tale motivo la BIA viene utilizzata in campo clinico oltre che per analisi quantitative anche per avere informazioni sulla gravità di alcune patologie.

I parametri BIA utilizzati per tale tipo di analisi sono: l'angolo di fase e la multifrequenza.

L'angolo di fase matematicamente è dato dal rapporto tra reattanza (X_c) e Resistenza (Res), entrambe misurate a 50 kHz. Esso è espresso in gradi e rappresenta lo sfasamento (ritardo) che la corrente elettrica alternata incontra nell'attraversare un conduttore. Lo sfasamento è dovuto ai condensatori che trattengono una certa quantità di corrente elettrica: più corrente verrà trattenuta, maggiore sarà lo sfasamento o ritardo della corrente elettrica ad attraversare il conduttore.

Nell'organismo umano le membrane cellulari fungono da condensatori; per tale motivo nel conduttore biologico l'angolo di fase (lo sfasamento) sarà direttamente proporzionale allo stato di salute del soggetto esaminato. In altre parole se è maggiore l'idratazione della

massa magra il che significa della componente intracellulare, come negli sportivi, maggiore sarà l'angolo di fase; viceversa se si ha un'espansione dell'extracellulare l'angolo di fase sarà basso, come è il caso della malnutrizione.⁵⁵

La multifrequenza fornisce anch'essa informazioni sulla ripartizione dell'acqua corporea. Si suppone che iniettando corrente alternata a basse frequenze (1-5 kHz), essa non è capace di attraversare gli spazi intracellulari e quindi consente una stima solo dell'acqua extracellulare; viceversa, con frequenze alte (50-100 kHz) la corrente attraversa anche il compartimento intracellulare consentendo una stima dell'acqua corporea totale. Il rapporto tra frequenze alte e frequenze basse fornisce indicazioni sulla distribuzione dell'acqua corporea generalmente viene utilizzato il rapporto Z_{100}/Z_5 ⁵⁶.

Il test era condotto in condizioni standardizzate ad un'opportuna temperatura ambientale (20-24°C). L'individuo (indumenti leggeri e senza indossare oggetti metallici) rimaneva in posizione supina per 10 minuti, su una superficie piana non conduttiva; all'atto della misura gli arti erano abdotti a 30-45°. Le determinazioni BIA erano effettuate utilizzando un bioimpedenziometro DS MEDICA-HUMAN IN PLUS ed elettrodi di contatto monouso AKERN mod. PG 500, sull'intero organismo sull'emilato non dominante.

In seguito all' identificazione del punto di repere e dopo aver deterso la cute con alcool gli elettrodi venivano disposti secondo quanto indicato da Organ et al. (1994).

Per la misurazione della BIA sull'intero organismo, ad esempio per il lato sinistro, gli elettrodi erano così sistemati:

-iniettori (A e C): sulla superficie dorsale della mano e del piede sinistro ai metacarpi e metatarsi distali rispettivamente;

-sensori (B e D): tra le prominenze distali del radio e dell'ulna sinistra e tra il malleolo mediale e laterale della caviglia sinistra.

In accordo con quanto generalmente indicato in letteratura, si sono considerate le misure ottenute alla frequenza di 50 kHz per impedenza (Z) e angolo di fase (AF).

Variabili bioimpedenziometriche derivate

I valori di Z sono normalmente indicizzati alle misure di lunghezza del conduttore. In quanto variabile derivata, l'indice bioimpedenziometrico è stato calcolato per l'intero organismo utilizzando la seguente formula:

$$\text{Indice BI totale} = \text{altezza}^2 / Z \text{ per l'intero organismo}$$

dove l'altezza è espressa in cm e la Z in ohm.

3.4 DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry)

E' una metodica che permette di misurare il contenuto osseo minerale (BMC) e la densità ossea (BMD) ed è nata come metodica per la diagnosi di osteoporosi. Il principio è sostanzialmente semplice: nei pazienti sottoposti ad emissione fotonica con fotoni a due diversi livelli di energia, viene misurato l'assorbimento differenziale di energia. I fotoni possono provenire da diversi fonti: nel passato era usato il gadolinio (DPA) oggi viene utilizzata una fonte di radiazioni X (Dual Energy X-ray Absorptiometry – DEXA).

Con questo metodo si calcola il contenuto di calcio nello scheletro ed il percento di grasso corporeo dei tessuti molli. Per differenza si calcola la massa corporea alipidica, esclusa la componente ossea.

La DEXA, sostanzialmente, fornisce un modello a tre compartimenti della composizione corporea.

Tale metodica è generalmente più precisa rispetto ad altre tecniche⁵⁷ e sufficientemente accurata, ed espone il paziente a minime radiazioni. Per motivi tecnici, non è possibile utilizzarlo in pazienti grossi obesi e, per l'esposizione alle radiazioni, nei bambini e in donne in gravidanza.

3.5 DINAMOMETRIA DELLA MANO

La misura di forza di presa della mano (FPM) è stata valutata utilizzando un dinamometro Jamar, utilizzato da numerosi lavori sui valori di riferimento per la FPM condotti sia nelle fasce di età più giovane che negli adulti e in età geriatrica⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰⁻⁶¹. Per ogni arto superiore sono state effettuate tre misurazioni a distanza di tre minuti l'una dall'altra. Una volta regolata l'ampiezza della presa, il soggetto impugnava il dinamometro mentre l'operatore lo incoraggiava a stringere con la massima forza possibile. Appena stabilizzato, il valore è stato trascritto con approssimazione a 0,1 kg.

Per l'analisi statistica sono stati considerati sia il valore massimo di FPM (il valore più alto tra i tre registrati) che il valore medio (la media aritmetica dei tre valori registrati)⁵⁸. La differenza fra i due emilati è stata calcolata in valore assoluto come differenza fra emilato non dominante (FPMND) e dominante (FPMD) e in valore percentuale con la seguente formula: $[(FPMD/FPMND \times 100) - 100]$.

3.6. TEST SPBB (SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY)

La scala SPPB è una breve batteria di Test nata per valutare la funzionalità degli arti inferiori²².

Questa batteria è costituita da 3 sezioni diverse:

1. valutazione dell'equilibrio in 3 prove:
 - a) mantenimento della posizione a piedi uniti per 10"
 - b) posizione di semi-tandem per 10" (alluce di lato al calcagno)
 - c) posizione tandem sempre per 10" (alluce dietro al tallone).

Il punteggio di questa sezione varia da un minimo di 0 se il paziente non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10" ad un massimo di 4 se riesce a compiere tutte e tre le prove.

2. la seconda delle prove è diretta a valutare il cammino (gait) su 4 metri lineari ed a seconda del tempo della performance il punteggio della sezione varia da 0 se incapace, ad 1 punto se la performance ha una durata maggiore di 8,7 secondi, ad un massimo di 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4,8 secondi.

3. la terza sezione della batteria indaga la capacità di eseguire, per 5 volte consecutive, il sit to stand da una sedia senza utilizzare gli arti superiori che devono essere incrociati davanti al petto. Anche in

questo caso il punteggio varia da 0 se incapace oppure la performance ha una durata maggiore di 60 secondi, ad un massimo di 4 se tale performance è svolta a meno di 11,2 secondi. Il punteggio totale della scala ha quindi un range da 0 a 12.

3.7 VALUTAZIONE DELLA QUALITA' DI VITA

Il livello di qualità di vita è stato misurato usando il Medical Outcomes Survey Short-form General Health Survey (SF-36)⁶². La scala consiste di 36 domande inerenti la limitazioni nella vita quotidiana dovute a problemi di salute e fornisce una stima soggettiva dello stato funzionale dell'individuo. I risultati dell'SF-36 sono classificati in otto categorie:

- Attività fisica
- Limitazioni ruolo fisico
- Dolore fisico
- Salute generale
- Vitalità
- Attività sociali
- Limitazioni ruolo emotivo
- Salute mentale

Le risposte per ciascuna categoria sono codificate, sommate e trasformate in punteggi da 0 a 100, dove 0 corrisponde a “peggiore salute” e 100 “migliore salute”.

3.8 ESAMI EMATOCHIMICI

Le indagini ematochimiche (azotemia, uricemia, glicemia, creatinina, albumina, transaminasi, colesterolo totale, HDL-colesterolo, trigliceridi) sono state determinate con metodi di laboratorio di routine presso il DAS Medicina di Laboratorio - Servizio Analisi - Azienda Ospedaliera Universitaria “Federico II” di Napoli.

3.9 DIARIO ALIMENTARE

Il diario alimentare è uno dei metodi per la valutazione delle abitudini alimentari. In questa indagine il paziente deve registrare su un diario, al momento del consumo, i cibi che assume e le quantità consumate in un determinato periodo di tempo. Le quantità consumate possono essere misurate con la bilancia o utilizzando misure casalinghe, come ad esempio tazze, cucchiari.

Solitamente sono inclusi tre giorni, che includono un giorno feriale, un giorno prefestivo e un giorno festivo, anche se l’indagine si può estendere per più giorni.

Spesso però non viene richiesta per più di sette giorni onde evitare di determinare una carenza nella compliance del paziente. Il paziente deve essere istruito da parte dell'operatore sanitario sul livello di dettaglio necessario a descrivere adeguatamente i cibi e le quantità consumate, inclusi i metodi di preparazione, ricette e quantità delle porzioni. Questo addestramento può essere migliorato con la correzione del diario dopo alcuni giorni di compilazione. Il vantaggio è di fornire informazioni quantitative accurate a patto che la registrazione venga fatta contemporaneamente all'assunzione di cibo; questo insieme all'indicazione delle quantità consumate dovrebbe fornire misure delle proporzioni più accurate rispetto alle altre registrazioni.

Richiede che il soggetto sia motivato e che sappia scrivere, ciò può essere un problema per l'impiego dello stesso in pazienti con basso stato socio-economico, immigrati, anziani e bambini. Inoltre, uno degli svantaggi più importanti è che la registrazione continua dell'introito di cibo può influenzare sia la qualità che la quantità del cibo introdotto, modificando, quindi, le abitudini usuali del soggetto. Questo può essere uno svantaggio quando lo scopo del diario è quello di valutare le abitudini del paziente, contrariamente può essere un

vantaggio quando si vuole far prendere consapevolezza al soggetto del proprio modo di alimentarsi.

4.0 INDICI DI RIFERIMENTO PER LA SARCOPENIA

L'eventuale presenza di sarcopenia nella nostra popolazione è stata valutata sia mediante i criteri di Janssen et al. del 2002², sia utilizzando i *cut-point* di indici di massa muscolare stabiliti da Janssen et al. nel 2004 e riproposti dallo EWGSOP nel 2010⁵.

La massa muscolare scheletrica (SM) è stata calcolata utilizzando l'equazione BIA di Janssen et al.²⁻¹⁴⁻¹⁶:

$$SM = [(h^2/resistenza\ BIA \times 0.401) + (sesso \times 3.825) - (età \times 0.071)] + 5.102$$

in cui la SM è espressa in kg, l'altezza (h) in cm, la resistenza BIA (misurata a 50 khz in ohm) e l'età in anni; il sesso maschile equivale a 1 e il sesso femminile a 0.

Come nello studio di Janssen et al. del 2002², la massa muscolare scheletrica assoluta è stata convertita in massa muscolare scheletrica percentuale ($SMP = SM/massa\ corporea\ totale \times 100$).

Nello stesso studio erano considerati sarcopenici di classe I i soggetti con SMP compreso tra -1 e -2 deviazioni standard della

media di una popolazione giovane di riferimento (3116 uomini e 3298 donne di età compresa tra i 18 e i 39 anni, scelti nella popolazione dello studio NHANES III²⁻¹⁷) e sarcopenici di classe II i soggetti con un SMP inferiore a -2 deviazioni standard. I *cut-point* di SMP ottenuti da Janssen et al. sono illustrati in **Tabella 3**.

Tabella 3. *Cut-point di SMP (%) per la definizione di Sarcopenia. (Janssen et al. 2002)*

	Muscolo normale	Sarcopenia moderata	Sarcopenia severa
Uomini	$SMP > 37,0$	$37,0 \geq SMP > 31,5$	$SMP \leq 31,5$
Donne	$SMP > 27,6$	$27,6 \geq SMP > 22,1$	$SMP \leq 22,1$

Inoltre, come nello studio di Janssen et al. del 2004, per ogni paziente è stato calcolato anche l'SMI quale rapporto SM/h^2 .

I *cut-point* di SMI riportati in tale studio e riproposti dallo EWGSOP per definire la sarcopenia moderata e severa sono riportati nella **tabella 4**.

Tabella 4. *Cut-point di SMI (kg/m^2) per la definizione di Sarcopenia. (Janssen et al. 2004)*

	Muscolo normale	Sarcopenia moderata	Sarcopenia severa
Uomini	$SMI > 10,75$	$10,75 \geq SMI > 8,50$	$SMI \leq 8,50$
Donne	$SMI > 6,75$	$6,75 \geq SMI > 5,75$	$SMI \leq 5,75$

4.1 ANALISI STATISTICA

I risultati sono stati espressi come media e deviazione standard (DS). L'analisi statistica è stata eseguita con il programma SPSS versione 18 per Windows. I confronti tra medie sono stati valutati con il test ANOVA tra gruppi e il t-test per dati appaiati (dati in longitudinali). Lo studio delle relazioni fra variabili è stato effettuato con la correlazione lineare semplice e la regressione multipla. Un livello $p < 0,05$ è stato scelto come soglia per la significatività statistica. Inoltre è stato utilizzato il test del chi-quadro per verificare le possibili differenze tra le percentuali di prevalenza nei gruppi.

4.VALUTAZIONE DELLA SARCOPENIA IN UN GRUPPO DI PAZIENTI OBESI

4.1 Introduzione

In letteratura sono descritti cut-point di massa muscolare percentuale (SMP) e di massa muscolare indicizzata (SMI) derivati da due campioni di popolazione statunitense estrapolati dallo studio NHANES III²⁻¹⁷.

Pertanto lo studio si è prefisso di valutare la prevalenza di sarcopenia in un gruppo di adulti obesi, utilizzando i cut-point di SMP ed SMI dello studio NHANES III e quelli derivanti dal gruppo di controllo della popolazione Italiana.

4.2 Soggetti e Metodi

I *cut-point*, tratti dalla letteratura, sono stati confrontati con quelli ottenuti in un campione interno di controllo di 500 soggetti, 100 maschi e 400 femmine, di età compresa tra 18 e 40 anni, con distribuzione dell'IMC rappresentativa della popolazione dell'Italia meridionale⁶³. Le caratteristiche del nostro campione sono descritte in **Tabella 4.1**.

La differenza tra i *cut-point* riportati in **Tabella 4.2** e i *cut-point*

descritti nello studio di Janssen et al. del 2002² è di soli 0,6 - 2,8 punti, pertanto le due popolazioni di riferimento sono considerate simili per SMP e i *cut-point* di Janssen et al. sono stati considerati validi anche per valutare la sarcopenia nei 131 pazienti in studio.

Successivamente, come nello studio di Janssen et al. del 2004¹⁴, per ogni paziente è stato calcolato l'SMI quale rapporto SM/h^2 .

I *cut-point* di SMI riportati in tale studio e riproposti dallo EWGSOP⁵ per definire la sarcopenia moderata e severa sono stati confrontati con quelli ottenuti nel campione di giovani adulti, rappresentativo dell'Italia meridionale per IMC, precedentemente descritto; questi ultimi *cut-point*, riportati in **Tabella 4.3**, corrispondono a valori di SMI compresi tra - 1 e - 2 deviazioni standard e inferiori a - 2 deviazioni standard della media, indicativi rispettivamente di sarcopenia moderata e severa.

La differenza tra i *cut-point* esposti in tabella 7 e quelli presentati da Janssen et al. nel 2004 e riproposti dallo EWGSOP nel 2010, è di soli 0,07 - 1,22 punti, pertanto sono stati utilizzati i *cut-point* di SMI già descritti dalla letteratura.

4.3 Risultati

Le caratteristiche dei 131 pazienti in studio sono riassunte in **Tabella 4.4**.

I parametri antropometrici e di composizione corporea, quali altezza, peso, acqua corporea totale %, massa alipidica assoluta e percentuale, SM, SMP ed SMI sono risultati significativamente maggiori negli uomini rispetto alle donne, ad eccezione della massa lipidica percentuale, significativamente più elevata nelle donne rispetto agli uomini. Anche l'IMC e la massa lipidica assoluta presentano, ancorché non significativamente, valori più elevati nelle donne rispetto agli uomini.

Il metabolismo basale misurato nel sesso maschile (2609 ± 426 kcal/d) risulta significativamente più elevato del metabolismo basale misurato nel sesso femminile (2072 ± 351 kcal/d).

La massa muscolare scheletrica (SM), calcolata mediante l'equazione BIA di Janseen et al.², ha un valore medio di $37,8 \text{ kg} \pm 6,2 \text{ kg}$ negli uomini e di $25,5 \text{ kg} \pm 3,9 \text{ kg}$ nelle donne ($p < 0,001$).

L'SMP medio nei maschi è $28,5\% \pm 3,5\%$, nelle femmine è $21,6\% \pm 2,3\%$ ($p < 0,001$).

Utilizzando i *cut-point* di SMP di Janssen et al. del 2002 per la definizione di sarcopenia, il 100% sia dei maschi che delle

femmine presenta valori di SMP al di sotto di -1 deviazione standard della media della popolazione di riferimento estrapolata dallo studio NHANES III. In particolare, risultano sarcopenici di classe I il 17,6% degli uomini (9 su 51) ed il 45% delle donne in studio (36 su 80), mentre si attribuisce una sarcopenia di classe II all'82,4% degli uomini (42 su 51) e al 55% delle donne (44 su 80). L'SMI medio è $12,9 \text{ kg/m}^2 \pm 1,7 \text{ kg/m}^2$ nei maschi e $10,1 \text{ kg/m}^2 \pm 1,5 \text{ kg/m}^2$ nelle femmine ($p < 0,001$).

Utilizzando i *cut-point* di SMI riportati dallo studio di Janssen et al. del 2004¹⁴ e riproposti dallo EWGSOP nel 2010⁵ per la definizione di sarcopenia rispettivamente moderata e severa, nel nostro studio risultano moderatamente sarcopenici il 9,8% degli uomini (5 su 51) e nessuna donna; nessun uomo e nessuna donna rientrano nella definizione di sarcopenia severa.

4.4 Discussione

È stata valutata la prevalenza di sarcopenia in un gruppo di adulti obesi, utilizzando i *cut-point* di SMP ed SMI per la definizione di sarcopenia tratti dalla letteratura²⁻⁵⁻¹⁴.

Tali *cut-point*, relativi a due campioni di popolazione statunitense estrapolati dallo studio NHANES III²⁻¹⁴⁻¹⁷, sono stati confrontati con

quelli ottenuti in un campione interno di controllo, composto da 100 individui di sesso maschile e 400 di sesso femminile, di età compresa tra 18 e 40 anni, con distribuzione dell'IMC rappresentativa della popolazione dell'Italia meridionale⁶³. Da tale confronto è emersa una differenza minima nei *cut-point*, sia di SMP sia di SMI, che permette di assimilare il nostro campione di controllo ai campioni di riferimento degli studi precedentemente menzionati. I *cut-point* internazionali, pertanto, sono stati applicati nei 131 pazienti in studio per la valutazione della sarcopenia.

Applicando il metodo proposto da Janssen et al. nel 2002, il 100% dei pazienti obesi esaminati rientra nella definizione di sarcopenia; in particolare, si attribuisce una sarcopenia di classe I al 17,6% degli uomini e al 45% delle donne in studio, mentre risultano sarcopenici di classe II l'82,4% degli uomini e il 55% delle donne.

In riferimento ai *cut-point* di SMI descritti nello studio di Janssen et al. del 2004¹⁴ e riportati nel rapporto dello EWGSOP del 2010⁵, nessuna donna presenta valori di SMI indicativi di sarcopenia; solo il 9,8% degli uomini rientra nella definizione di sarcopenia moderata, ma nessun uomo presenta sarcopenia severa.

Anche nel nostro studio, come descritto in letteratura, la frequenza di sarcopenia varia a seconda della definizione adottata. Infatti,

anche se tale condizione sembra molto diffusa e comporta forti costi personali e sociali, manca una definizione di sarcopenia largamente accettata.

Alcuni studi evidenziano che, dei diversi indici di sarcopenia, solo l'SMI è predittivo di impotenza funzionale e disabilità¹⁻¹⁴. Tuttavia, l'SMI potrebbe sottostimare la sarcopenia nei soggetti obesi, i quali potrebbero avere una massa muscolare, assoluta e indicizzata per l'altezza al quadrato, nella norma, ma inadeguata alla massa corporea totale⁶. D'altra parte, l'aumento della massa grassa è considerato un fattore di rischio indipendente di disabilità fisica¹⁴, quindi la compromissione funzionale dei soggetti obesi non dipende solo dall'eventuale presenza di sarcopenia.

L'SMP, che permette di definire la sarcopenia in termini di percentuale di massa muscolare scheletrica, potrebbe essere un indice più adatto a descrivere la sarcopenia nei pazienti obesi, poiché tiene conto della loro massa corporea totale⁶⁴. In base a tale indice, il 100% dei pazienti studiati rientra nella definizione di sarcopenia. La sola valutazione degli indici di massa muscolare non sembra permettere una diagnosi definitiva di sarcopenia⁵, tuttavia bassi valori di tali indici possono essere considerati espressione di

un rischio di sarcopenia e, quindi, di disabilità, nei pazienti obesi esaminati.

Considerando la classificazione EWGSOP della sarcopenia, la valutazione effettuata nel nostro studio permette di collocare i pazienti risultati sarcopenici in uno stadio di “pre-sarcopenia”, ma sarà necessario integrare questa informazione con una valutazione di funzionalità muscolare per poter diagnosticare meglio uno stato di sarcopenia vera e propria.

Tabella 4.1 *Caratteristiche del campione interno di controllo.*

	Uomini		Donne	
	(n = 100)		(n = 400)	
	Media	DS	Media	DS
Età (anni)	27	7	25	6
Peso (kg)	79,1	18,9	66,0	16,4
Altezza (m)	1,75	0,06	1,62	0,06
IMC (kg/m ²)	25,8	5,7	25,2	5,7
FAT (kg)	20,9	14,9	23,4	11,5
FAT (%)	23,6	11,4	34,0	8,9
FFM (kg)	58,9	8,5	42,6	7,0
SM (kg)	32,5	3,7	21,4	2,8
SMP (%)	42,5	6,9	33,4	5,2
SMI (kg/m ²)	10,6	1,1	8,2	0,8

FAT: massa grassa; FFM: massa magra; SM: massa muscolare scheletrica;
SMP: massa muscolare percentuale; SMI: massa muscolare indicizzata.

Tabella 4.2 *Cut-point di SMP (%) per la definizione di Sarcopenia (campione di 500 giovani adulti, in cui la distribuzione dell'IMC riflette quella della popolazione dell'Italia meridionale).*

	Muscolo normale	Sarcopenia moderata	Sarcopenia severa
Uomini	$SMP > 35,6$	$35,6 \geq SMP > 28,7$	$SMP \leq 28,7$
Donne	$SMP > 28,2$	$28,4 \geq SMP > 23,0$	$SMP \leq 23,0$

Tabella 4.3. *Cut-point di SMI (kg/m²) per la definizione di Sarcopenia (campione di 500 giovani adulti, in cui la distribuzione dell'IMC riflette quella della popolazione dell'Italia meridionale).*

	Muscolo normale	Sarcopenia moderata	Sarcopenia severa
Uomini	$SMI > 9,53$	$9,53 \geq SMI > 8,43$	$SMI \leq 8,43$
Donne	$SMI > 7,32$	$7,32 \geq SMI > 6,48$	$SMI \leq 6,48$

Tabella 4.4 *Caratteristiche antropometriche e di composizione corporea dei 131 pazienti in studio.*

	Uomini (n = 51)		Donne (n = 80)		<i>p</i>
	Media	DS	Media	DS	
Età (anni)	50	5	50	4	n. s.
Altezza (m)	1,71	0,08	1,59	0,07	< 0,001
Peso (kg)	134,2	25,0	118,9	18,8	< 0,001
IMC (kg/m ²)	45,7	7,8	47,3	7,7	n. s.
REE (Kcal)	2609	426	2072	351	< 0,001
QR	0,87	0,06	0,85	0,07	n. s.
FFM (kg)	77,9	14,2	58,9	8,5	< 0,001
FAT (kg)	56,3	15,4	59,9	12,6	n. s.
FFM %	58,4	5,9	49,9	4,4	< 0,001
FAT %	41,6	6,0	50,2	4,4	< 0,001
SM (kg)	37,8	6,2	25,5	3,9	< 0,001
SMP (%)	28,5	3,5	21,6	2,3	< 0,001
SMI (kg/m ²)	12,9	1,7	10,1	1,5	< 0,001

REE: metabolismo basale a riposo; QR: quoziente respiratorio; FAT: massa grassa; FFM: massa magra; SM: massa muscolare scheletrica; SMP: massa muscolare percentuale; SMI: massa muscolare indicizzata.

5.VALUTAZIONE DELLA SARCOPENIA IN DONNE OBESE DEL SUD ITALIA

5.1 Introduzione

La maggior parte dei dati presenti in letteratura riguarda la valutazione della sarcopenia e dell'obesità sarcopenica negli anziani con valori di IMC eterogenei¹⁵⁻²⁷, ma le informazioni sulla prevalenza di sarcopenia negli adulti obesi sono limitate. Lo studio precedente, infatti, evidenzia la presenza di un elevato rischio di sarcopenia nei pazienti obesi anche all'età media di 50 anni. Pertanto l'obesità sarcopenica non dovrebbe essere considerata una sindrome prettamente "geriatrica" ma potrebbe essere utile una valutazione nelle diverse fasce d'età, onde sviluppare strategie di diagnosi precoce e prevenzione di una delle possibili cause di disabilità fisica negli obesi.

Il secondo obiettivo del mio progetto di tesi è stato quello di valutare la prevalenza della sarcopenia in un gruppo di donne adulte obese del Sud Italia suddivise per età.

5.2 Pazienti e Metodi

Per questo lavoro sono state studiate 1245 donne ($BMI \geq 30$

kg/m²), di età compresa tra i 18-67 anni, che hanno effettuato la valutazione nutrizionale presso il nostro ambulatorio.

La composizione corporea è stata valutata mediante analisi bioimpedenziometrica (BIA) e la presenza di sarcopenia severa e moderata è stata valutata mediante i cut-off points sesso-specifici di SMP ed SMI tratti dalla letteratura.²⁻⁵⁻¹⁴

5.3 Risultati.

L'intero campione è stato suddiviso in due gruppi di età: gruppo A (18-40 anni) e gruppo B (41-67 anni).

Le caratteristiche dei due gruppi sono riassunte nella **tabella 5.1**.

Nella **tabella 5.2** sono riportati i valori di SM, SMP e SMI dei due gruppi di donne in esame.

I parametri antropometrici e di composizione corporea, quali altezza, massa lipidica e massa lipidica percentuale (PFAT), SM, SMP sono risultati significativamente più elevati nel gruppo A rispetto al gruppo B mentre solo l'età è risultata significativamente maggiore nel gruppo B rispetto al gruppo A.

La massa muscolare scheletrica (SM), calcolata mediante l'equazione BIA di Janseen et al.², ha un valore medio di 26,3 kg ± 3,9 kg (gruppo A) e di 24,8 kg ± 4,6 kg (gruppo B) ($p < 0,001$).

L'SMP medio nel gruppo A è $23,1\% \pm 3,2\%$, nel gruppo B è $22,4\% \pm 3,8\%$ ($p < 0,001$), mentre l'SMI medio nel gruppo A è $9,9 \pm 1,4$ kg, nel gruppo B è $9,8\% \pm 1,6$ kg ($p < 0,001$),

Utilizzando i cut-off points di SMP di Janssen, si riscontra che nel gruppo A il 51,8% (418 su 808) presenta sarcopenia moderata e il 39,2% (316 su 808) ha sarcopenia severa, mentre nel gruppo B la prevalenza è del 44,4% (194 su 437) e 47,8% (209 su 437) rispettivamente. Il test del Chi quadro evidenzia differenze significative ($p < 0.05$) tra le percentuali di sarcopenia (moderata e grave) tra il gruppo A e B, mentre non ci sono differenze significative tra i normo muscolari.

Utilizzando i cut-off points di SMI, nel gruppo A solo l'1,9% (15 donne) presenta sarcopenia moderata e lo 0,6% (5 donne) ha sarcopenia severa, mentre nel gruppo B la prevalenza è del 4,3% (19 donne) e 0,7% (3 donne) rispettivamente. Facendo il test del X^2 si osserva che la sarcopenia moderata risulta essere significativamente più elevata nel gruppo con età maggiore rispetto al gruppo più giovane ($p = 0,024$) mentre per la sarcopenia severa non c'è differenza significativa tra i due gruppi.

Inoltre in entrambi i gruppi è stata valutata anche la presenza del fenomeno del weight cycling, definito come ripetute riduzioni del

peso corporeo superiori al 10% a seguito di interventi dietetici ipocalorici con o senza l'assunzione di farmaci a scopo dimagrante.

Il fenomeno del weight cycling è presente nel 47,5 % delle donne più giovani con sarcopenia severa (150/316) e nel 32,5% ($p < 0,05$) del gruppo più adulto con sarcopenia severa (68/209).

E' stata anche utilizzata l'analisi di regressione multipla per verificare se in tutto il campione vi fossero, oltre al peso corporeo, altri possibili predittori di presenza di sarcopenia severa. I risultati mostrano che il weight cycling è il predittore più importante, anche rispetto all'età.

5.4 Discussione

La difficoltà di classificare gli individui come sarcopenici rappresenta un ostacolo nella pratica clinica e nella ricerca⁶⁵. Infatti, anche se la sarcopenia sembra molto diffusa e comporta forti costi personali e sociali¹⁴, manca una definizione largamente accettata.

Da questo studio emerge che la sarcopenia non va più considerata come una condizione clinica prettamente geriatrica in quanto si manifesta anche in giovani adulti con obesità grave. Infatti un'alta percentuale di sarcopenia è presente nelle donne adulte obese (18-

40 anni) e non solo nel gruppo più anziano, come descritto in letteratura anche nella popolazione italiana.⁶⁶⁻⁶⁷

L'alta percentuale di sarcopenia negli adulti probabilmente può essere spiegata con l'ormai diffuso sedentarismo ma soprattutto con il fenomeno del weight cycling (fenomeno sviluppatosi principalmente negli ultimi anni) in cui la ripetuta e rapida perdita di peso comporta prevalentemente perdita di massa muscolare. Ciò risulta di particolare interesse e nuovo rispetto alla letteratura, in quanto dal nostro studio emerge che il weight cycling è il predittore più importante, oltre al peso, per la comparsa di sarcopenia, anche rispetto all'età.

Resta quindi confermato il dato presente in letteratura cioè che la popolazione più adulta presenta una più alta percentuale di sarcopenia (moderata + severa) anche se non è da sottovalutare il dato presente nella popolazione più giovane.

E'importante quindi porre attenzione anche alle fasce di età più giovani con obesità grave in quanto l'impatto del tessuto adiposo sulla sarcopenia potrebbe essere rilevante; infatti l'infiltrazione del grasso nel muscolo può portare a disconoscere condizioni in cui un soggetto obeso, pur avendo una quota adeguata di FFM o addirittura aumentata, può essere relativamente sarcopenico con risvolti negativi sullo stato

funzionale, in termini di riduzione di forza, equilibrio, capacità aerobica e autonomia⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰.

Quindi, per tenere conto di variazioni, è raccomandata la simultanea valutazione sia della massa grassa che del muscolo.⁷¹

Dal nostro lavoro emerge anche che la BIA può essere un utile strumento di screening nella popolazione a rischio di sarcopenia, anche se gli indici di sarcopenia derivanti dalla BIA²⁻¹⁴ presentano dei limiti.

L'EWGSOP definisce la BIA come un metodo “good portable alternative”⁵ in quanto, per i suoi costi bassi e la facilità di esecuzione, viene consigliata per la valutazione sistematica e ripetuta della massa magra nella pratica clinica⁷². Tuttavia una volta esaminato il campione, è necessario un maggiore approfondimento diagnostico con DEXA che resta la metodica gold standard per valutare la composizione corporea⁵⁻⁷¹ e che permette di ricavare ulteriori informazioni anche in termini di densità e contenuto minerale osseo.

La definizione di sarcopenia dovrebbe includere anche un'informazione sulla funzionalità, oltre che sulla massa muscolare, in termini di forza e/o di performance.

Diversi autori in letteratura²⁷⁻⁷³⁻⁷⁴ hanno infatti dimostrato che la condizione dell'obesità sarcopenica è associata ad una maggiore riduzione delle capacità fisiche rispetto alla sola obesità²⁵.

Pertanto è importante prendere in considerazione quest'aspetto in relazione alla qualità di vita di questi individui.

Tabella 5.1 : *Parametri antropometrici e composizione corporea di 1245 donne obese.*

	Gruppo A		Gruppo B		
	(n = 808)		(n = 438)		
	Media	DS	Media	DS	<i>p</i>
Età (anni)	28,9	7,0	49,3	6,6	0,001
Peso (kg)	115	24	113	26	n.s.
Altezza (cm)	162	6	159	6	0,001
IMC (kg/m ²)	43,8	8,5	44,7	9,7	n.s.
FFM (kg)	57,5	9,4	57,6	10,3	n.s.
FAT (kg)	57,8	16,5	55,8	18,9	0,050
FAT %	49,4	5,6	48,2	6,8	0,001

FAT: massa grassa; FFM: massa magra.

Tabella 5.2: *SM, SMP ed SMI di 1245 donne obese*

	Gruppo A		Gruppo B		
	(n = 808)		(n = 438)		
	Media	DS	Media	DS	<i>p</i>
SM (kg)	26,3	3,9	24,9	4,6	0,001
SMP (%)	23,2	3,2	22,4	3,8	0,001
SMI (kg/m ²)	9,9	1,4	9,8	1,6	n.s.

SM: massa muscolare scheletrica; SMP: massa muscolare percentuale; SMI: massa muscolare indicizzata.

6.EFFICACIA DI UN PROGRAMMA DI RIEDUCAZIONE NUTRIZIONALE E MOTORIA

6.1 Introduzione

I due fattori principali modificabili che potrebbero contribuire a rallentare il declino fisiologico associato con l'invecchiamento sono l'attività fisica e le abitudini alimentari, che sono capaci di prevenire sia la perdita di massa muscolare che la disabilità fisica.

Infatti, sebbene siano molti i meccanismi che contribuiscono alla perdita di massa muscolare associata all'età, un inadeguato intake proteico con la dieta potrebbe accelerare questo processo.⁷⁵

Attualmente in letteratura sono presenti un numero limitato di lavori sull'obesità sarcopenica ed il suo trattamento; i dati disponibili derivano da studi su popolazione anziana non obesa,⁷⁶⁻⁷⁷⁻⁷⁸ che mostrano come il ridotto apporto di proteine con la dieta è associato sia ad una maggiore quantità di grasso corporeo sia alla riduzione della performance fisica.

Obiettivo principale dello studio è, pertanto, quello di valutare l'efficacia di un programma di riabilitazione nutrizionale, caratterizzato da allenamento alla forza e diversa modulazione

dell'apporto di proteine e singoli nutrienti, in pazienti adulti con obesità sarcopenica.

Obiettivi secondari dello studio sono volti a valutare l'efficacia di tale programma su:

- composizione corporea (ridistribuzione di massa grassa e massa magra) e metabolismo a riposo;
- forza e potenza muscolare;
- qualità della vita, sia in termini funzionali che relazionali.
- tessuto scheletrico (DEXA al basale e dopo 12 mesi);
- indici biochimici dello stato di nutrizione;
- valutazione delle abitudini alimentari.

6.2 Pazienti e Metodi

Per la scelta del campione sono stati utilizzati criteri di inclusione e di esclusione :

- criteri di inclusione: età 40-75 aa; IMC >30 kg/m²;
- criteri di esclusione:
 - assenza di capacità fisiche minime (possibilità di camminare per 400 m o di salire 10 gradini).

- Presenza di condizioni cliniche instabili (ipertensione arteriosa non controllata, diabete mellito scompensato, cardiopatia, insufficienza renale).

In totale, sono state arruolate 18 donne con IMC > 30 kg/m², di età compresa tra i 41 e i 74 anni, scelte tra i pazienti afferenti presso il laboratorio per la valutazione della composizione corporea e del dispendio energetico, risultate sarcopeniche secondo il metodo di Janssen². Nella **tabella 6.1** sono riassunte le caratteristiche del nostro campione.

Tutti i soggetti sono stati arruolati per 12 mesi e assegnati a 2 differenti interventi nutrizionali:

1.regime dietetico ipocalorico (gruppo A)

2.regime dietetico ipocalorico-iperproteico (1.2-1.4 g/kg peso corporeo di riferimento/die con aggiunta di 15 g/die di integratore proteico (Resource Instant Protein) (gruppo B)

Le caratteristiche della dieta ipocalorica erano le seguenti:

-energia = metabolismo basale a (REE) \pm 10% secondo calorimetria;

-intake proteico: 0.8-1 g/kg di peso corporeo di riferimento/die;

-carboidrati: complessi 60-65% delle kcal;

-grassi: a copertura della quota restante di energia, di cui 30% saturi;

-sodio: inferiore a 3 g/die nei soggetti ipertesi.

La dieta ipocalorica-iperproteica differiva solo per il contenuto proteico:

-energia = metabolismo basale (REE) \pm 10% secondo calorimetria;

-intake proteico: 1.2-1.4 g/kg peso corporeo di riferimento/die con 15 g di proteine ad elevato valore biologico per pasto principale (colazione, pranzo e cena)

-aa essenziali < BCAA < Leucina pari a 15g/die tramite somministrazione di integratore;

-carboidrati: complessi 60-65% delle kcal;

-grassi: a copertura della quota restante di energia, di cui 30% saturi;

- rapporto kcal non proteiche/ g di azoto = 100/1;

- sodio: inferiore a 3 g/die nei soggetti ipertesi.

Nel corso dei 12 mesi di trattamento i pazienti sono stati sottoposti ad una prima visita (V0 o baseline), seguita da visite di controllo ogni 4 settimane ; la valutazione effettuata al V4 e a fine studio (V12) sono uguali a quelle effettuate al baseline.

Valutazioni effettuate ai vari tempi dello studio:

V0:

- consenso informato, valutazione criteri inclusione/ esclusione, anamnesi (fisiologica, patologica e farmacologica);
- esami di laboratorio, valutazione dello stato nutrizione (analisi bioimpedenziometrica, misurazione del dispendio energetico a riposo mediante calorimetria indiretta (REE), Dual Energy –X – Absorbtion (DEXA), valutazione funzionale (Handgrip, test SPPB), qualità di vita (SF-36);
- prescrizione trattamento dietetico.

V1:

- raccordo anamnestico (terapia farmacologica, eventi clinici avversi)
- valutazione dello stato di nutrizione (composizione corporea)
- verifica compliance a dieta, attività fisica e integratore.

V2:

- raccordo anamnestico (terapia farmacologica, eventi clinici avversi)
- prelievo ematico (solo parametri di sicurezza ed essenziali per lo stato di nutrizione: funzione renale ed epatica, emocromo, albuminemia)

- valutazione dello stato nutrizione (composizione corporea)
- valutazione funzionale (hand-grip)
- verifica compliance a dieta, attività fisica e integratore

V3:

- raccordo anamnestico (terapia farmacologica, eventi clinici avversi)
- valutazione dello stato di nutrizione (composizione corporea)
- verifica compliance a dieta, attività fisica e integratore

V4:

- valutazione uguale a quella effettuata al baseline
- registrazione eventuali eventi avversi
- verifica compliance a dieta e attività fisica
- conferma regime dietetico

V5, V6, V7, V8, V9, V10, V11 :

- raccordo anamnestico (terapia farmacologica, eventi clinici avversi)
- valutazione dello stato di nutrizione (composizione corporea)
- verifica compliance a dieta, attività fisica e integratore

V12 (fine dello studio) :

- valutazione uguale a quella effettuata a V0
- registrazione eventuali eventi avversi

- verifica compliance a dieta e attività fisica

6.3 Risultati

Nella **tabella 6.2** sono riportati i parametri antropometrici e la composizione corporea dei due gruppi di donne, sia valutata con DEXA che stimata con analisi bioimpedenziometrica, all'inizio dello studio. Come possiamo osservare, non vi sono differenze significative tra i due gruppi né per quanto riguarda l'età (Gruppo A: $53 \pm 8,9$ anni, Gruppo B: 58 ± 10 anni), il peso (Gruppo A: $99 \pm 12,7$ kg, Gruppo B: $108 \pm 10,2$ kg), l'IMC (Gruppo A: $39,2 \pm 5,48$, Gruppo B: $43,6 \pm 4,39$) né per la massa magra e la massa grassa, valutata con le due metodiche.

Nelle **tabelle 6.3, 6.4 e 6.5** sono riportate le variazioni di peso, composizione corporea, metabolismo a riposo, circonferenze, forza muscolare e livello di attività fisica delle 18 donne suddivise nei due gruppi dopo i primi 4 mesi di trattamento.

In entrambi i gruppi si è riscontrata una riduzione media di circa 4 kg ($p < 0,05$) dopo i 4 mesi di trattamento dietetico.

I soggetti con regime dietetico ipocalorico-iperproteico hanno conservato meglio la massa magra, stimata mediante esame bioimpedenziometrico, rispetto a quelli che non hanno assunto

supplementazione proteica (Gruppo A = -1,3 kg; Gruppo B = -0,5 kg). ($p < 0,05$)

Il metabolismo basale a riposo non si è modificato in maniera significativa in entrambi i gruppi sperimentali (gruppo A= -43 kcal/d; gruppo B = - 65 kcal/d). Tale risultato resta simile anche dopo correzione con la massa magra (gruppo A= +1,0 kcal/kg; gruppo B = + 0,4 kcal/kg).

Le circonferenze del braccio, braccio flessa, polpaccio, coscia e vita non subiscono modifiche significative nei due gruppi dopo 4 mesi; solo il diametro sagittale si riduce in maniera significativa in entrambi i gruppi rispetto al basale (Gruppo A: -2,8 cm; $p = 0,003$; Gruppo B: -1,2 cm; $p = 0,012$).

La forza muscolare misurata mediante la dinamometria è migliorata significativamente nel gruppo con supplemento proteico (gruppo A= invariata; gruppo B= 1,6 kg).

L'angolo di fase (gruppo A= invariato; gruppo B=-0,2 gradi) e l'SPPB (gruppo A= -0,5; gruppo B= -0,01) non hanno subito modifiche significative nei due gruppi.

Nella **tabella 6.6** sono riportati i punteggi del test SF-36 sulla qualità della vita, somministrato alle pazienti sia all'inizio dello studio che dopo i 4 mesi di trattamento. Come possiamo osservare,

l'unica variazione significativa dopo 4 mesi è lo score della salute generale (SG) nel gruppo delle pazienti che hanno assunto integrazione proteica (basale 54; 4 mesi: 63; $p=0,028$); tutte le altre categorie (AT:attività fisica; LRF:limitazioni ruolo fisico; DF:dolore fisico; V:vitalità; AS:attività sociali; LRE:limitazioni ruolo emotivo; SM:salute mentale) non subiscono modifiche significative.

Dall'analisi degli esami ematochimici considerati (**Tabella 6.7**) risulta che dopo i primi quattro mesi di trattamento non vi sono evidenti modifiche dell'albumina, transaminasi, colesterolo, trigliceridi, glicemia, azotemia, uricemia e creatinina.

Dall'analisi dei diari alimentari (**tabella 6.8**) compilati per una settimana al mese si è evidenziata nel gruppo A una riduzione significativa dell'introito calorico rispetto al baseline (-418 kcal , $p=0,05$) , dell'intake lipidico (- 28,9 g; $p=0,002$), dei grassi saturi (-10,1 g; $p=0,024$) e degli acidi grassi monoinsaturi (-16,1 g; $p=0,012$); nel gruppo B si è avuta una riduzione significativa degli acidi grassi polinsaturi (- 3, 35 g; $p=0,008$) e del potassio (-1249; $p=0,025$).

6.4 Discussione

Il corretto trattamento dell'obesità sarcopenica sta diventando sempre più importante perchè la popolazione anziana è in crescita nel mondo²⁵ e di conseguenza c'è un'alta prevalenza di obesità negli anziani.⁷⁹

Nel nostro studio, un trattamento dietetico con supplemento in proteine (1.2-1.4 g/kg peso corporeo di riferimento/die con 15 g di proteine ad elevato valore biologico per pasto principale) è stato associato ad un miglioramento sia della composizione corporea che della forza muscolare in individui con obesità sarcopenica.

In letteratura, vi sono pochi studi caratterizzati da interventi nutrizionali o di riabilitazione fisica in pazienti con obesità sarcopenica; numerosi invece sono gli studi condotti su soggetti anziani non sarcopenici, normopeso, in sovrappeso o affetti da obesità, sottoposti a vari periodi di esercizio fisico controllato, associati o meno a dieta iperproteica, che evidenziano un miglioramento significativo della forza muscolare, della composizione corporea e del metabolismo glicidico, lipidico e proteico.⁸⁰

Pochi studi d'intervento hanno esaminato l'associazione tra l'intake proteico della dieta e la composizione corporea. L'intake proteico non è stato associato con la massa magra in studi trasversali⁸¹⁻⁸²; tuttavia in

uno studio longitudinale, Stookey et al⁸³ hanno trovato che, in una popolazione adulta cinese, gli individui che assumevano un maggiore intake di proteine con la dieta avevano una riduzione minore dell'area muscolare del braccio in 4 anni di osservazione.

E' ormai noto che molti adulti anziani non consumano un'adeguata quantità di proteine con la dieta. Dati derivanti dal "1996 Continuing Survey of Food Intake by Individuals" hanno mostrato che il 40% degli uomini e delle donne con età superiore a 70 anni consuma meno del 100% della razione giornaliera raccomandata (RDA) di proteine (0,8 g/kg) e solo il 16% consuma meno del 75% dell'RDA.⁸⁴

In aggiunta al consumo giornaliero inadeguato di proteine, gli anziani potrebbero essere anche a rischio di consumare inadeguate quantità di proteine animali, fonte di proteine ad alto valore biologico, a causa di fattori associati all'età come il costo, la difficoltà nel masticare, intolleranza verso alcuni alimenti o anche per la paura di consumare eccessive quantità di grasso o colesterolo⁸⁵. Molti sono i dubbi circa l'adeguatezza dell'attuale RDA di proteine con la dieta negli adulti anziani (0.8-1 g/kg di peso corporeo di riferimento/die), anche se l'intake di proteine con la dieta serve prevalentemente per il mantenimento del bilancio

azotato a breve termine⁸⁶, non per il mantenimento della massa magra.

Alcuni autori hanno suggerito che questo cut-off di proteine è insufficiente negli anziani, anche se gli consente di mantenere il peso⁸⁷ perché c'è un'estrazione più limitata di aminoacidi essenziali durante il primo passaggio attraverso il fegato nei soggetti anziani, diminuendo potenzialmente la quantità di aminoacidi che raggiungono il muscolo⁸⁸. Secondo questi autori un intake proteico di 1,5g/die potrebbe essere un target migliore per gli anziani, al fine di ottimizzare l'assunzione di proteine sia per la salute che per la funzione muscolare⁸⁷.

Tuttavia, anche se la RDA di proteine è adeguata per mantenere il peso, diete con bassi intake proteici potrebbero contribuire alla sarcopenia nel contesto della perdita di peso e del fenomeno del weight cycling. Nello studio Health ABC Study Cohort di Houston et al⁷⁸, intake di proteine più alti sono stati associati con una perdita minore di massa magra nei partecipanti che hanno perso peso nei tre anni di follow-up. I partecipanti che avevano mantenuto il peso stabile, sebbene l'intake proteico non era associato a cambiamenti nella composizione corporea, avevano perso in media meno massa magra rispetto a quelli che avevano perso peso. Infine, nei

partecipanti che erano aumentati di peso nei 3 anni di follow-up, più alti intake di proteine erano associati ad aumento della massa magra.

Tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche per verificare se più alti intake di proteine sono in grado di attenuare la perdita di massa magra in adulti-anziani che si sottopongono a regimi dietetici ipocalorici.

Nel nostro studio i soggetti con regime alimentare ipocalorico-iperproteico hanno avuto anche un incremento della forza muscolare (score: +1,6 kg) dopo 4 mesi di trattamento; questo risultato ha, a nostro parere, importanti implicazioni cliniche in quanto la valutazione della forza muscolare è una metodica non invasiva, di basso costo e di rapida attuazione. Inoltre, tra tutte le misure terapeutiche e preventive per gli adulti anziani, la forza muscolare è tra le valutazioni che richiedono la massima attenzione in quanto vari studi risaltano l'importanza della forza di presa della mano come fattore predittore nell'anziano⁸⁹⁻⁹⁰⁻⁹¹⁻⁹².

L'altro parametro funzionale che è stato effettuato in questa popolazione obesa sarcopenica è stato il test per la valutazione funzionale degli arti (SPPB); dai punteggi ottenuti si evince che non vi sono modifiche significative della funzionalità degli arti inferiori

nei due gruppi tra il basale e dopo i 4 mesi di trattamento. In letteratura alcuni autori ⁷⁶⁻⁹³ riportano che intake proteici superiori o uguali a 0,8 g/kg in donne post-menopausa possano migliorare sia la forza muscolare che le capacità fisiche. Tuttavia, i valori medi totali dei nostri soggetti sono simili ai valori di riferimento riportati nello studio InChianti di Houston et al ⁹⁴ ma più alti di quelli misurati in donne anziane sedentarie studiate da McCurdo et al ⁹⁵; ciò conferma indirettamente lo stato di salute e l'accettabile performance fisica del nostro campione.

Per quanto riguarda la qualità di vita, nel nostro studio si è evidenziato un miglioramento significativo della salute generale nel gruppo di donne che avevano fatto il supplemento proteico durante i 4 mesi di trattamento (score +9) : ciò potrebbe essere legato alla natura soggettiva del questionario⁹⁶, però potrebbe essere un ulteriore effetto benefico legato al supplemento proteico. E' importante considerare che il concetto generale di qualità di vita è ampio e soggettivo, ed include la percezione individuale della vita così come le aspettative e le precoccupazioni⁹⁷. Tuttavia, negli anni '90 è emerso il concetto di “qualità di vita legata alla salute”, incentrato sul binomio salute-malattia, sugli aspetti funzionali ed il loro impatto sulla vita quotidiana degli individui.

L'interpretazione dei risultati del test SF-36 nel nostro studio è stata fatta secondo questa prospettiva, sebbene il termine qualità di vita viene utilizzato in maniera generica.

Nel nostro studio, inoltre, non si sono evidenziate modifiche significative dei parametri biochimici considerati, ma ciò probabilmente è dovuto alla buona qualità dell'intervento nutrizionale (breve tempo dell'intervento).

Tuttavia è bene precisare che questi sono dati preliminari a 4 mesi, che necessitano di conferma con i dati finali dello studio.

I limiti di questo studio sono dovuti principalmente al fatto che la popolazione in esame rappresenta solo un piccolo campione di donne in età medio – avanzata , in uno stato accettabile sia di salute che nutrizionale.

Tuttavia può considerarsi tra i primi studi a prendere in considerazione l'obesità sarcopenica anche in una fascia di età non propriamente “geriatrica “, dove è importante sviluppare strategie di diagnosi precoce e prevenzione di una delle possibili cause di disabilità fisica associate all'invecchiamento.

Pertanto sono necessari ulteriori studi in una popolazione più ampia al fine di determinare l'associazione tra intake proteico con la dieta e i cambiamenti nella massa magra, che potrebbe avere implicazioni

importanti per sviluppare strategie di perdita di peso in queste categorie di soggetti.

Tabella 6.1: *Parametri antropometrici, composizione corporea e dispendio energetico a riposo di 18 donne obese sarcopeniche.*

	Media	DS	MIN	MAX
Età (anni)	55	9,6	41	74
Peso (kg)	103	12	84	120
Altezza (cm)	158	4	151	156
IMC (kg/m ²)	41	5	33	50
REE (Kcal/d)	1714	197	1486	2194
QR	0,85	0,1	0,76	1,0
FFM (kg)	49,7	3,9	45,1	56,6
FAT (kg)	50,7	8,5	37,5	64,9

REE: metabolismo basale a riposo; QR: quoziente respiratorio; FAT: massa grassa; FFM: massa magra.

Tabella 6.2: *Parametri antropometrici e composizione corporea delle 18 donne obese sarcopeniche suddivise nei due gruppi.*

	Gruppo A (n=9)		Gruppo B (n=9)		
	Media	DS	Media	DS	p
Età (anni)	53	8,9	58	10,1	n.s.
Peso (kg)	99	12,7	108	10,2	n.s.
IMC (kg/m ²)	39,2	5,48	43,6	4,39	n.s.
FFM-BIA (kg)	47,5	2,45	47,7	3,34	n.s.
FAT -BIA (kg)	51,3	10,9	59,9	9,35	n.s.
FAT -BIA (%)	51,4	4,52	55,4	4,46	n.s.
FFM-DEXA (kg)	52,8	4,43	51,8	4,25	n.s.
FAT-DEXA (kg)	49,9	10,1	51,1	8,04	n.s.
FAT-DEXA (%)	48,2	4,89	49,5	3,45	n.s.

FAT: massa grassa; FFM: massa magra.

Tabella 6.3: *Composizione corporea e dispendio energetico a riposo nei due gruppi di donne al tempo 0 e dopo 4 mesi.*

	Gruppo A (n = 9)			Gruppo B (n=9)		
	basale	4mesi	p	basale	4mesi	p
Peso (kg)	107,6	103,5	0,053	98,9	95,0	0,01
FFM (kg)	49,3	48,0	n.s.	49,2	48,7	0,055
FFM (%)	46,1	46,7	n.s.	50,2	52,0	0,021
REE (kcal/die)	1751	1708	n.s.	1678	1613	n.s.
QR	0,85	0,80	n.s.	0,86	0,82	n.s.
REE/FFM	35,5	36,5	n.s.	34,0	34,4	n.s.

REE: metabolismo basale a riposo; QR: quoziente respiratorio; FFM: massa magra; REE/FFM: metabolismo basale a riposo corretto per massa magra.

Tabella 6.4: circonferenze e diametro sagittale al tempo 0 e dopo 4 mesi

	Gruppo A			Gruppo B		
	(n = 9)			(n = 9)		
	basale	4mesi	p	basale	4mesi	p
Art sup (cm)	39,7	38,3	n.s.	36,9	36,1	n.s.
Art sup flex(cm)	40,3	38,9	n.s.	37,4	36,6	n.s.
Polpaccio (cm)	41,0	39,9	n.s.	39,7	39,4	n.s.
Coscia (cm)	56,7	56,1	n.s.	56,1	55,4	n.s.
Vita (cm)	116,3	111,8	n.s.	102,7	101,7	n.s.
Diam Sag (cm)	19,5	16,7	0,003	15,0	13,8	0,012

Art sup: arto superiore; Art sup flex: arto superiore flessso; Diam Sag: diametro sagittale.

Tabella 6.5: *Variazioni dei parametri funzionali.*

	Gruppo A			Gruppo B		
	(n = 9)			(n = 9)		
	basale	4mesi	p	basale	4mesi	p
AF(gradi)	5,6	5,6	n.s	6	5,8	n.s
HG (kg)	16,4	16,4	n.s.	16,6	18,2	0,009
SPPB	7,7	7,2	n.s.	10,1	10	n.s.

AF: angolo di fase; HG: hand grip; SPPB: short physical performace battery

Tabella 6.6: *Risultati del test SF-36*

	Gruppo A			Gruppo B		
	(n = 9)			(n=9)		
	basale	4mesi	p	basale	4mesi	p
AT	65	61	n.s.	75	86	n.s.
LRF	50	58	n.s.	84	87	n.s.
DF	38	61	n.s.	57	68	n.s.
SG	56	51	n.s.	54	63	0,028
VIT	41	45	n.s.	58	58	n.s.
AS	58	58	n.s.	76	81	n.s.
LRE	55	44	n.s.	66	66	n.s.
SM	45	49	n.s.	63	60	n.s.

AF: attività fisica; LRF: limitazioni ruolo fisico; DF: dolore fisico; SG: salute generale; VIT: vitalità; AS: attività sociali; LRE: limitazioni ruolo emotivo; SM: salute mentale.

Tabella 6.7: esami ematochimici delle 18 donne suddivise per gruppi

		Gruppo A			Gruppo B		
		(n = 9)			(n=9)		
		basale	DIFF	p	basale	DIFF	p
ALB	<i>g/dl</i>	4,58	0,03	n.s	4,47	-0,12	n.s
AST	<i>U/L</i>	19,0	1,0	n.s.	21,3	2,7	n.s.
ALT	<i>U/L</i>	19,8	2,3	n.s.	24,3	3,4	n.s.
COL	<i>mg/dl</i>	207	9,4	n.s	198	0,89	n.s
HDL	<i>mg/dl</i>	58,5	1,2	n.s.	52,0	-6,2	n.s.
GLU	<i>mg/dl</i>	96,8	8,5	n.s.	101	10,5	n.s.
TRIGL	<i>mg/dl</i>	110	10,3	n.s	102	-8,2	n.s
URICEMIA	<i>mg/dl</i>	4,84	-0,06	n.s.	5,67	0,44	n.s.
AZOTEMIA	<i>mg/dl</i>	30,0	1,9	n.s.	31,1	-7,4	0,01
CREA	<i>mg/dl</i>	0,78	-0,03	n.s	0,72	0,04	n.s.

ALB: albumina; AST: aspartato transaminasi; ALT: alanina transaminasi; COL: colesterolo; HDL: High Density Lipoprotein; GLU: glicemia; TRIGL: trigliceridi; CREA: creatinina.

Tabella 6.8: *caratteristiche della dieta in macro e micronutrienti desunte dai diari alimentari delle 18 donne suddivise per gruppi*

	Gruppo A			Gruppo B		
	(n = 9)			(n =9)		
	basale	DIFF	p	basale	DIFF	p
INTAKE CAL (kcal)	2249	-418	0,051	1839	-247	n.s.
PROT (g)	86,2	-10,8	n.s.	88,8	-10,8	n.s.
LIP (g)	83,2	-28,9	0,002	74,4	-20,1	n.s.
SATURI (g)	21,4	-10,1	0,024	18,9	-6,14	n.s.
POLINS (g)	7,87	-2,46	0,058	8,28	-3,25	0,008
MONOINS (g)	38,4	-16,1	0,012	37,6	-10,8	n.s.
CHO (g)	307	-29,7	n.s.	217	-6,91	n.s.
FIBRA (g)	27,3	-5,81	n.s.	26,0	-5,6	n.s.
CALCIO (mg)	862	-279	n.s.	810	-244	n.s.
FOSFORO (mg)	1285	-146	n.s.	1433	-337	n.s.
SODIO (mg)	1771	-670	n.s.	1139	+0,21	n.s.
POTASSIO (mg)	3108	-882	n.s.	3164	-1249	0,025

INTAKE CAL:intake calorico; PROT:proteine; LIP:lipidi; POLINS:polinsaturi;
MONOINS:monoinsaturi; CHO:carboidrati.

7.CONCLUSIONI

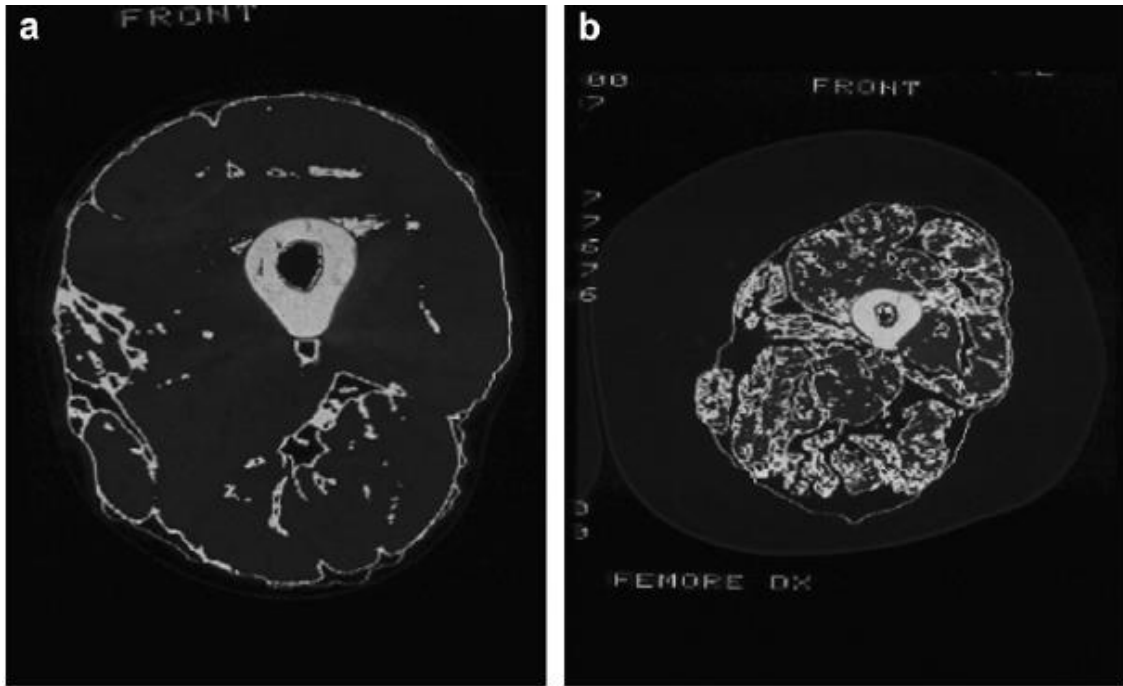
Questo studio evidenzia come la sarcopenia non va più considerata come una condizione clinica prettamente geriatrica in quanto si manifesta anche in giovani adulti soprattutto se affetti da obesità grave; ciò può essere spiegato con il diffuso sedentarismo anche in età evolutiva e con l'ormai frequente fenomeno del weight cycling in età giovanile, in cui la ripetuta e rapida perdita di peso comporta prevalentemente perdita di massa muscolare.

Pertanto è importante porre attenzione anche alle fasce di età più giovani con obesità grave al fine di prevenire le complicanze dovute alla coesistenza di obesità e sarcopenia, come rischio di fratture, disabilità fisica e complicanze cardiovascolari.

Dal nostro lavoro emerge anche che la BIA può essere un utile strumento di screening nella popolazione a rischio di sarcopenia, anche se gli indici di sarcopenia presenti in letteratura presentano dei limiti; pertanto una volta esaminato il campione, è necessario un maggiore approfondimento diagnostico con DEXA, che permette di ricavare ulteriori informazioni sia in termini di densità e contenuto minerale osseo che di composizione corporea, come massa magra e massa grassa.

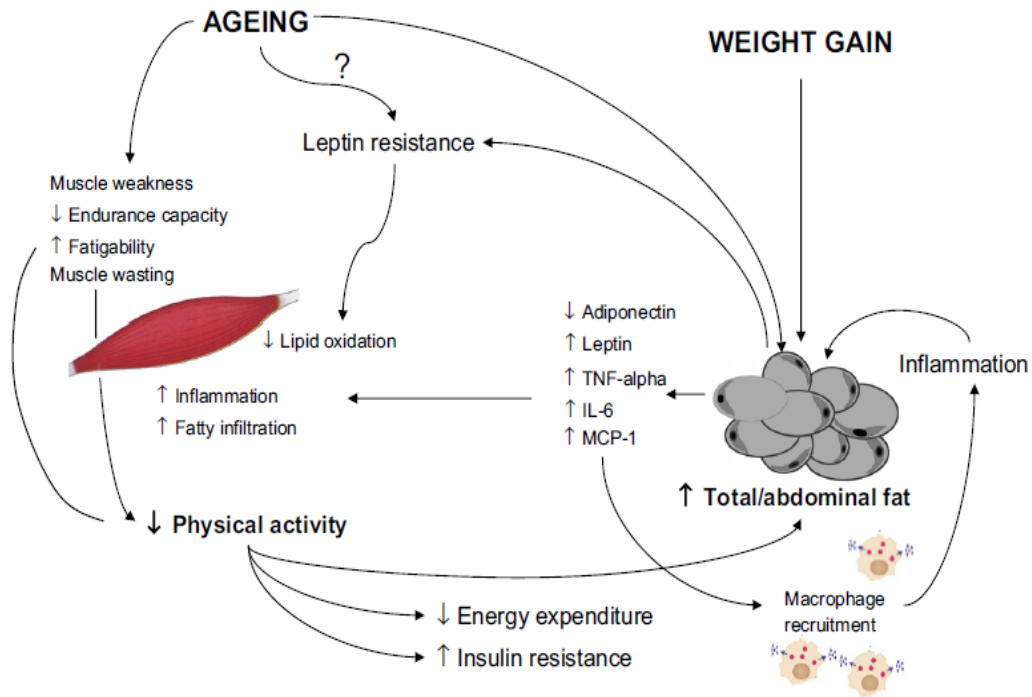
Infine nel nostro studio l'intervento nutrizionale è risultato utile per la perdita di peso ma anche per il miglioramento della massa muscolare inteso sia in termini di aumento di massa magra che di miglioramento della forza muscolare; in letteratura diversi autori descrivono il ruolo dell'intake proteico della dieta nella prevenzione della sarcopenia, tuttavia sono necessari ulteriori ricerche sugli aspetti nutrizionali ed il loro ruolo nella prevenzione della perdita di massa muscolare.

Figura 1: *Infiltrazione lipidica nel muscolo, valutata mediante TC, in un soggetto normopeso (A) ed in un soggetto obeso sarcopenico (B)*



(Zamboni et al, 2007)

Figura 2: Relazione tra tessuto adiposo e muscolo: un possibile meccanismo che porta all'obesità sarcopenica.



(Zamboni et al, 2007)

8.BIBLIOGRAFIA

- 1.Kim TN, Yang SJ, Yoo HJ, Lim KI, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Prevalence of sarcopenia and sarcopenic obesity in Korean adults: the Korean sarcopenic obesity study. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(8):885-92.
- 2.Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (Sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:889-96.
- 3.Riechman SE, Schoen RE, Weissfeld JL, Thaete FL, Kriska AM. Association of physical activity and visceral adipose tissue in older women and men. *Obes Res*. 2002; 10:1065-73.
- 4.Ryan AS, Nicklas BJ. Age-related changes in fat deposition in mid-thigh muscle in women: relationships with metabolic cardiovascular disease risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:126-32.
- 5.Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. Sarcopenia. European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.

6. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic Obesity: A new category of obesity in the elderly. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2008; 18:388-395.
7. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic Obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11:693-700.
8. Cheng-Chieh Lin, Sharon LR Kardia, Chia-Ing Li, Chiu-Shong Liu, Ming-May Lai, Wen-Yuan Lin, Pei-Chia Chang, Yih-Dar Lee, Ching-Chu Chen, Chih-Hsueh Lin, Chuan-Wei Yang, Chih-Yi Hsiao, Walter Chen, Tsai-Chung Li. The relationship of high sensitivity C-reactive protein to percent body fat mass, body mass index, waist-to-hip ratio, and waist circumference in a Taiwanese population. *BMC Public Health* 2010, 10:579.
9. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
10. Tarantino G, Colicchio P, Conca P, Finelli C, Di Minno MND, Tarantino M, Capone D, Pasanisi F. Young adult obese subjects with and without insulin resistance: what is the role of chronic inflammation and how to weight it non-invasively? *Journal of Inflammation* 2009, 6:6.

11.Del Genio F, del Genio G, De Sio I, Marra M, Alfonsi L, Finelli C, Contaldo F, Pasanisi F. Noninvasive Evaluation of Abdominal Fat and Liver Changes Following Progressive Weight Loss in Severely Obese Patients Treated with Laparoscopic Gastric Bypass. *Obes Surg* 2009; 19:1664–1671.

12.Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The Concept of Metabolic Syndrome: Contribution of visceral Fat Accumulation and Its Molecular Mechanism. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18(8):629-39.

13.Rosenberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1231-3.

14.Janssen I, Baumgartner R, Ross R et al. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 413-21.

15.Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-63.

- 16.Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN et al. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000; 89:465-471.
- 17.U.S. Department of Health and Human Services. National Center for Health Statistics. NHANES III Reference Manuals and Reports (CD-ROM). Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
- 18.Schutz Y, Kyle UUG, Pichard C. Fat-free mass index and fat mass index percentiles in Caucasians aged 18e98y. *Int J Obes* 2002;26:953-60.
- 19.Clark BC, Manini TM. Sarcopenia \neq dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 829-34.
- 20.Coin A, Sergi G, Minicuci N, Giannini S, Barbiero E, Manzato E, Pedrazzoni M, Minisola S, Rossini M, Del Puente A, Zamboni M, Inelmen Em, Enzi G. Fat-free mass and fat mass reference values by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) in a 20-80 yer-old Italian population. *Clinical Nutrition* (2008); 27:87-94.
- 21.NIH. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 524S–32S.
- 22.Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association

with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85–94.

23.Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67: 387–9.

24.Heber D, Ingles S, Ashley JM, Maxwell MH, Lyons RF, Elashoff RM. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:S472-S477.

25.Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904: 437-48.

26.Davison KK, Ford ES, Cogswell ME, Dietz WH. Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from Nhanes III. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1802-9.

27.Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonisick E, Goodpaster BH, Nevitt M et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower exstremity function. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1602-9.

28.Villareal DT, Banks M, Siener C, Sinacore DR, Klein S. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res* 2004;12:913e20.

- 29.Ding J, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Effects of birth cohort and age on body composition in a sample of community-based elderly. *Am J Clin Nutr* 2007;85:405–410.
- 30.Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, et al. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol* 2000;88:1321–1326.
- 31.Beaufreere B, Morio B. Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (Suppl 3): S48–53.
- 32.Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *J Appl Physiol* 2001;90:2157–2165.
- 33.Elia M, Ritz P, Stubbs RJ. Total energy expenditure in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:S92–S103.
- 34.Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:M911–916.
- 35.LaMonte MJ, Blair SN. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and adiposity: contributions to disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:540–546.

- 36.Duvigneaud N, Matton L, Wijndaele K, et al. Relationship of obesity with physical activity, aerobic fitness and muscle strength in Flemish adults. *J Sports Med Phys Fitness* 2008;48:201–210.
- 37.Wang X, Miller GD, Messier SP, Nicklas BJ. Knee strength maintained despite loss of lean body mass during weight loss in older obese adults with knee osteoarthritis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:866–871.
- 38.Frimel TN, Sinacore DR, Villareal DT. Exercise attenuates the weight-loss-induced reduction in muscle mass in frail obese older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:1213–1219.
- 39.Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911–919.
- 40.Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006;119:526.e529–526.e517.
- 41.Campbell PJ, Carlson MG, Nurjhan N. Fat metabolism in human obesity. *Am J Physiol* 1994;266:E600–605.
- 42.Weltman A, Weltman JY, Veldhuis JD, Hartman ML. Body composition, physical exercise, growth hormone and obesity. *Eat Weight Disord* 2001;6:28–37.

43. Waters DL, Qualls CR, Dorin RI, et al. Altered growth hormone, cortisol, and leptin secretion in healthy elderly persons with sarcopenia and mixed body composition phenotypes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:536–541.
44. Allan CA, Strauss BJ, McLachlan RI. Body composition, metabolic syndrome and testosterone in ageing men. *Int J Impot Res* 2007;19:448–457.
45. Ceda GP, Dall’Aglia E, Maggio M, et al. Clinical implications of the reduced activity of the GH-IGF-I axis in older men. *J Endocrinol Invest* 2005;28:96–100.
46. Chu L-W, Tam S, Kung AWC, et al. Serum Total and Bioavailable Testosterone Levels, Central Obesity, and Muscle Strength Changes with Aging in Healthy Chinese Men. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1286-91.
47. Validity and Reliability of the Sagittal Abdominal Diameter as a Predictor of Visceral Abdominal Fat” Sampaio et al (2007).
48. Marra M, Scalfi L, Covino A, Esposito-Del Puente A, Contaldo F. Fasting respiratory quotient as a predictor of weight changes in non-obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 Jun; 22(6):601-3.

49. Marra M, Scalfi L, Contaldo F, Pasanisi F. Fasting respiratory quotient as a predictor of long-term weight changes in non-obese women. *Ann Nutr Metab.* 2004; 48(3):189-92. Epub 2004 Jul 6.
50. De Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol (Lond)* 1949, 109: 1-9.
51. Scalfi L, Marra M, Caldara A, Silvestri E, Contaldo F. Changes in bioimpedance analysis after stable refeeding of undernourished anorexic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999 Feb; 23(2):133-7.
52. Forbes GB, Simon W, Amatruda JM. Is bioimpedance a good predictor of body-composition changes? *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 4-6.
53. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C; Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004 Oct; 23(5):1226-43.
54. Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr.* 1992 Apr; 11(2):199-209.

55. Marra M, De Filippo E, Signorini A, Silvestri E, Pasanisi F, Contaldo F, Scalfi L. Phase angle is a predictor of basal metabolic rate in female patients with anorexia nervosa. *Physiol Meas*. 2005 Apr; 26(2):S145-52.
56. Dewitt O, Ward L, Middleton SJ, Watson C, Friend PJ, Elia M. Multiple frequency bioimpedance: a bed-side technique for assessment of fluid shift pattern in a patient with severe dehydration. *Clin Nutr* 1997; 16: 189-92.
57. Laskey M.A. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition*, 2008, 12: 45-51.
58. Luna-Heredia E, Martin-Pena G and Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clin Nutr* 2005; 24: 250-258.
59. Bohannon RW. Hand-grip dynamometry predicts future outcomes in aging adults. *J Geriatr Phys Ther* 2007; 30: 28-30.
60. Budziareck MB, Roig Pureza Duarte R, Barbosa-Silva MCG. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subject. *Clin Nutr* 2008; 27: 357-362.
61. Schlussek MM, dos Anjos LA, Teixeira M, de Vasconcellos L, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: A population-based study *Clinical Nutrition* 2008; 27: 601-607.

62.Hays, Sherbourne, and Mazel. The RAND 36-Item Health Survey 1.0 (Health Economics, 2: 217-227, 1993).

63. Indagine Multiscopo ISTAT "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari". Settembre - dicembre 1999.
http://www3.istat.it/salastampa/comunicati/non_calendario/20010313_00/testointegrale.pdf

64.Meng NH, Li CI, Liu CS, Lin CH, Lin WY, Chang CK,Li TC, Lin CC. Comparison of height- and weight-adjusted sarcopenia in Taiwanese metropolitan older population. Geriatr Gerontol Int. 2014.

65.Prado C.M.M.,Wells J.C.K., Smith S.R., Stephan B.C.M., Siervo M. Sarcopenic obesity: a critical appraisal of the current evidence. Clinical Nutrition 31 (2012), 583-561.

66.Marini E., Buffa R., Saragat B., Coin A., Toffanello E.D., Berton L., Manzato E., Sergi G. The potential of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of sarcopenia and sarcopenic obesity.Clinical Interventions in Aging 2012;7, 585-591.

67.Coin A.,Sarti S., Ruggiero E, Giannini S, Pedrazzoni M, Minisola S., Rossini M., Del Puente A., Inelmen E.M.,Manzato E. ,Sergi G. Prevalence of sarcopenia based on different diagnostic criteria using DEXA and appendicular skeletal muscle mass

reference values in an Italian population aged 20 to 80. *J Am Med Dir Assoc*, 2013;14(7) 507-12.

68.Kyle UG et al. Aging,physical activity and height-normalized body composition parameters.*Clin. Nutr* 2004,23:79-88.

69.Visser M., Kritchevsky SB, Goodpaster BH, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in man and woman aged 70 to 79;the health,aging and body composition study .*J. Am Geriatr Soc* 2002;50:897-904.

70.Delmonico MJ,Harris TB,Visser M et al; Health,Aging,and Body.Longitudinal study of muscle strenght, quality and adipose tissue infiltration.*Am J Clin Nutr* 2009;90:1579-1585.

71.Cesari M,Fielding RA,Pahor M et al. International Working group on sarcopenia .Biomarkers of sarcopenia in clinical trials-recommendations from the International Working Group in Sarcopenia.*J Cachessia Sarcopenia Muscle*.2012;3(3):181-190.

72.Thibault R,Pichard C.The evaluation of body composition:a useful tool for clinical practice.*Ann Nutr Metab*. 2012;60(1):6-16.

73.Oliveira RJ,Bottaro M,Mota AM,Pitanga F,Guido M,Leite TKM et al.Association between sarcopenia-related phenotypes with aerobic capacity indexes of older woman. *J Sci Med Sport* 2009;8:337-343.

74.Lima RM, Bezerra LMA, Rabelo HT, Silva MAF, Silva AJR , Bottaro M. Et al. Fat free-mass strenght,and sarcopenia are related to bone mineral density in older woman.J Clin Densitom 2009;12(1):35-41.

75. Walrand S, Boirie Y. Optimizing protein intake in aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005; 8:89 –94.

76.Gregorio L,Brindisi J,Kleppinger A,Sullivan R,Managno KM, Bihuniak JD, Kenny AM, Kerstetter JE,Insogna KL.Adequate dietary intake protein is associated with better physical performance among post-menopausal women 60-90 years. J Nutr Health Aging 2014;18 (2):166-60.

77.Sarti S.,Ruggiero E.,Coin A., Toffanello E.D., Perissinotto E.,Miotto F.,Pintore G.,Inelmen E.M.,Manzato E. ,Sergi G. Dietary intake and physical performance in healthy elderly woman:a 3-year follow-up. Experimental Gerontology 48(2013) 250-254.

78.Houston Denise K,Nicklas J Barbara, Ding Jingzhong, Harris B Tamara, Tylavsky A Frances, Newman B Anne, Lee Jung Sun, Sahyoun R Nadine, Visser Marjolein and Stephen B Kritchevsky for the Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults:the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. The American Journal of Clinical Nutrition, 2008;87:150-5.

- 79.Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. JAMA 2006; 295:1549 –55.
- 80.Borst SE.Intervention for sarcopenia and muscle weakness in older people. Age and Aging 2004;33:548-555.
81. Baumgartner RN, Waters DL, Gallagher D, Morley JE, Garry PJ. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. Mech Aging Dev 1999; 107:123–36.
82. Mitchell D, Haan MN, Steinberg FM, Visser M. Body composition in the elderly: the influence of nutritional factors and physical activity. J Nutr Health Aging 2003;7:130 –9.
83. Stookey JD, Adair LS, Popkin BM. Do protein and energy intakes explain long-term changes in body composition? J Nutr Health Aging 2005; 9:5–17.
84. USDA Agricultural Research Service. Data tables: results from USDA's 1996 Continuing Survey of Food Intakes by Individuals and 1996 Diet and Health Knowledge Survey.
Online ARS Food Surveys Research Group. Internet:
<http://www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/home.htm>
- 85.Chernoff R. 2004.Protein and older adults.J. Am. Coll.Nutr.23 (6).627S-630S.

86. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrates, fiber, fat, protein and amino acids. Washington, DC: National Academy Press, 2002.
87. Wolfe, R.R., Miller, S.L., Miller K.B. 2008. Optimal protein intake in the elderly. Clin. Nutr 27,675-684.
88. Evans W.J. 2004. Protein nutrition, exercise and aging. J. Am. Coll. Nutr 23(6), 601S-609S.
89. Norman K, Stobaus N, Gonzales M.C., Schulze J.D., Pirlich M. Handgrip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. 2008. Clin. Nutr 30,135-142.
90. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. Arch Phys Med Rehabil. 1985;66(2):69-72.
91. Mathiowetz V, Rennels C, Donahoe L. Effect of elbow position on grip and key pinch strength. J Hand Surg, 1985;10(5):694-7.
92. Gunther CM, Burger A, Rickert M, Crispin A, Schulz CU. Grip strength in healthy caucasian adults: reference value. J Hand Surg 2008;33(4):558-65.

- 93.Filion ME,Barbat-Artigas S, Dupontgand S, Fex A, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Relationship between protein intake and dynapenia in postmenopausal women. *J Nutr Health Aging*.2012 Jul;16(7): 616-9.
- 94.Houston D.K.,Cesari M,Ferrucci L.,et al 2007. Association between vitamin D status and physical performance: the inCHIANTI study. *J Gerontol. A Biol Sci Med Sci* 62(4), 440-446.
- 95.McCurdo M.E.,Sudgen J,Argo I.,Boyle P.,Johnston D.W.,Shniehotta F.F.,Donnan P.T.,2010.Do pedometers increase physical activity in sedentary older women?A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 58 (11), 2099-2106.
- 96.Vecchia RD,Ruiz T,Bocchi SCM, Corrente JE. Quality of life in the elderly: a subjective concept. *Rev Bras Epidemiol* 2005;8(3):246-52.
- 97.The world health organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995 ;41(10):1403-9.